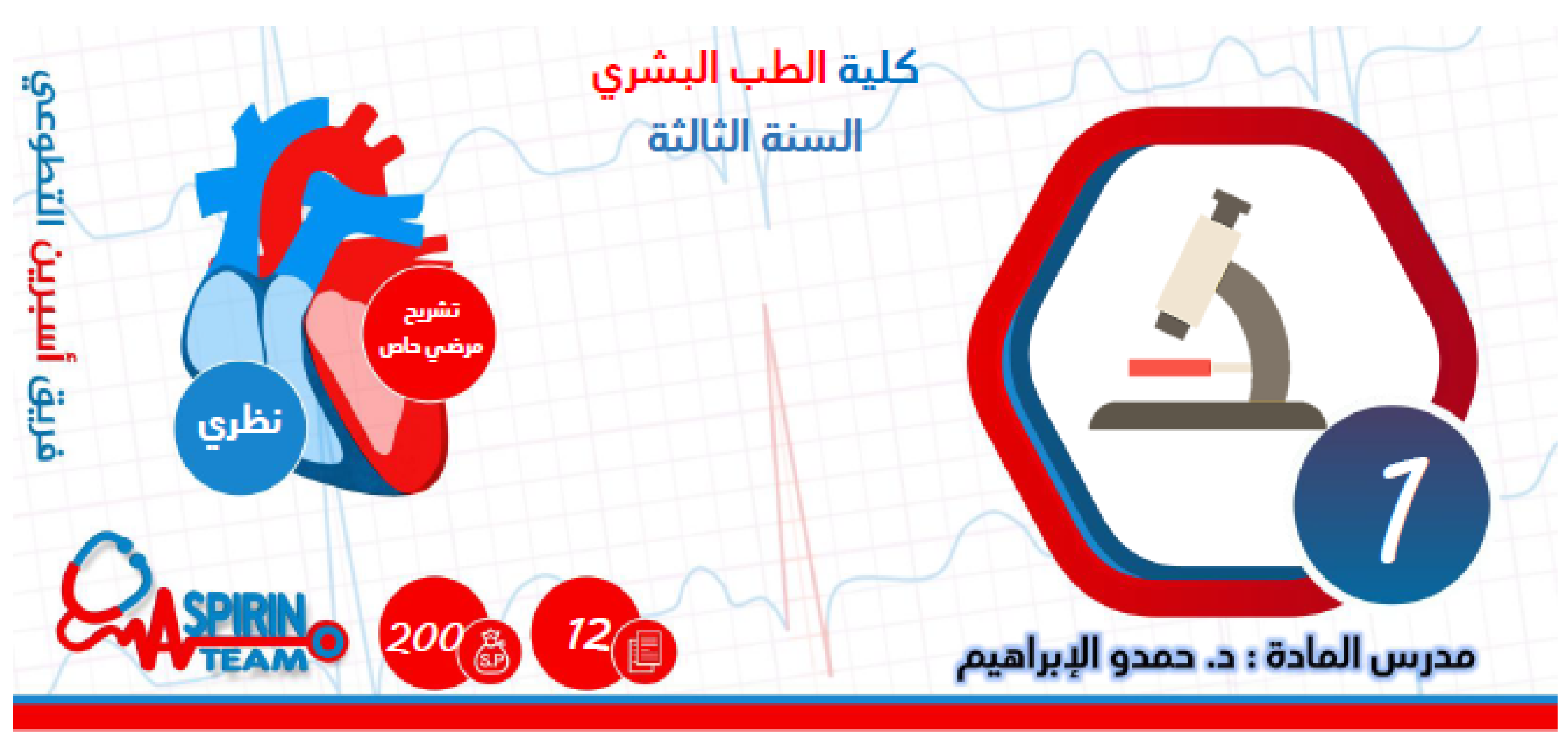


فهرس المحاضرة

تذكرة نسيجية:

نشير بداية إلى أن مصطلح مخاطية الفم Oral Mucosa هو نفسه مصطلح الغشاء المخاطي للفم Oral Mucous membrane، وهي تقسم <u>**حسب وظيفتها**</u> إلى ثلاث أقسام:

1. **مخاطية ماضغة Masticatory mucosa:** لها علاقة بمضغ الطعام، تغطي الحنك الصلب واللثة وظهر اللسان وهي <u>**متقرنة**</u> لتحمل احتكاك المضغ.
2. **مخاطية مبطنة lining mucosa:** <u>**غير متقرنة**</u> تغطي الحنك الرخو وقاع الفم وبطن اللسان وباطن الخدين والشفتين، وهي عملياً القسم الأكبر من مخاطية الفم.
3. **مخاطية متخصصة Specialized mucosa:** تغطي الحليمات الذوقية من ظهر اللسان ووظيفتها نقل حس الذوق.

أهم الفروقات النسيجية للغشاء المخاطي الفموي عن الجلد

- <u>البشرة Epidermis</u> في الجلد يقابلها في الفم <u>الظهارة الفموية Oral Epithelium</u>.
  ⟸ وتتميز ظهارة الفم بغياب كل من الطبقة <u>**المتقرنة**</u> والطبقة <u>**الحبيبية**</u> (ماعدا منطقة ظهر اللسان والحنك الصلب).
- <u>الغشاء القاعدي Basal membrane</u> في الجلد يقابله بالفم <u>الصفيحة القاعدية Basal Lamina</u>.
- <u>الأدمة Dermis</u> في الجلد يقابلها بالفم <u>الصفيحة الخاصة Lamina Propria</u> لكنها لا تحوي <u>**غدداً**</u> (عرقية أو دهنية) ولا <u>**أجربة شعرية**</u>.
- طبقة النسيج <u>تحت الجلد Subcutaneous layer</u> يقابلها في الفم <u>الطبقة تحت المخاطية Submucosa layer</u> وتتألف من <u>**نسيج شحمي**</u> <u>**وغدد لعابية صغرى**</u>.

ظهارة رصفية مطبقة

الصفيحة الخاصة

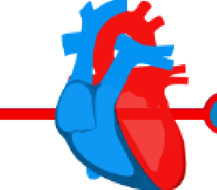
تحت المخاطية

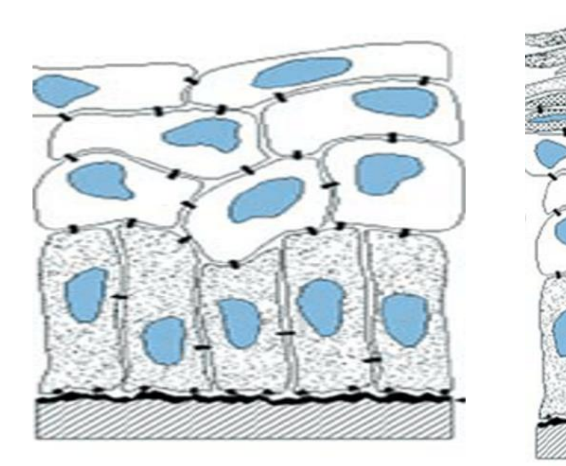
غدد لعابية

خلايا شحمية

p R sm msg

لاحظ <u>عدم</u> وجود طبقة دبيبية أو متقرنة.



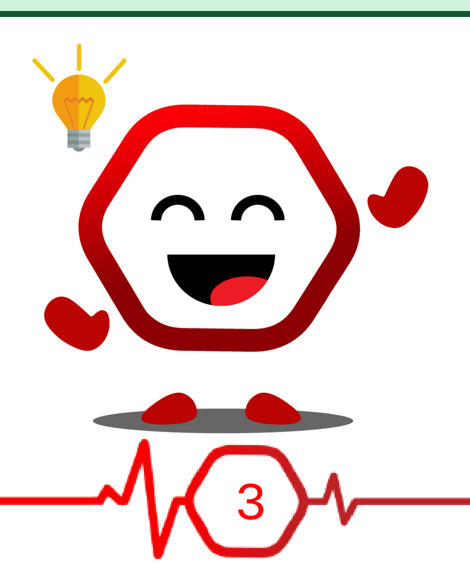
لاحظ الفرق بين بشرة الجلد على اليمين (يوجد طبقة متقرنة وحبيبية) ومخاطية الفم على اليسار (لا طبقة متقرنة أو حبيبية).

أهم آفات الغشاء المخاطي الفموي

يمكن تصنيف آفات الفم عموماً بأكثر من طريقة، إلا أننا سنصنفها كما يلي:

1. الآفات الخلقية Congenital lesions.
2. الآفات العدوائية Infectious lesions.
3. الآفات التقرنية Keratotic lesions.
4. الآفات التقرحية Ulcerated lesions.
5. الآفات التصبغية Pigmented lesions.
6. الآفات الحويصلية الفقاعية Vesiculobullous lesions.
7. الآفات التفاعلية (الارتكاسية) شبه الورمية Reactive tumor-like Lesions.
8. الآفات الورمية الحميدة Benign tumors.
9. الآفات الورمية الخبيثة Malignant tumors.

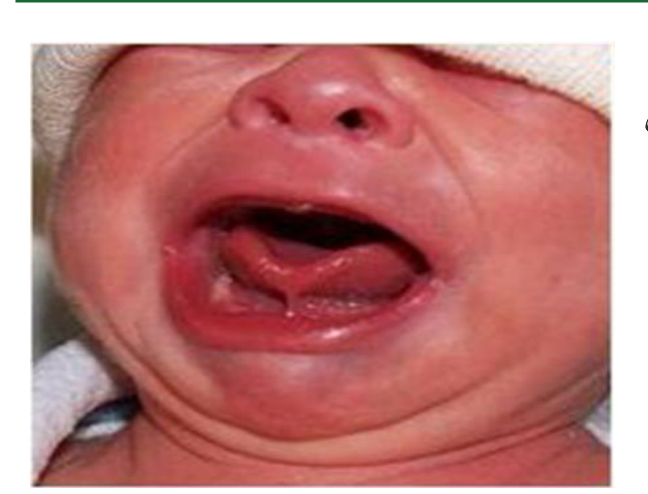
ملاحظة هامة: يمكن تصنيف بعض الآفات ضمن أكثر من فئة مرضية واحدة بنفس الوقت على سبيل المثال يمكن تصنيف التهاب الجلد الهربسي على أنه آفة عدوائية وحويصلية وتقرحية بنفس الوقت.



1- آفات الفم الخلقية Congenital Lesions

وتشمل اللسان المربوط وبقع فوردايس..

أولاً: اللسان المربوط Tongue - Tie
أو التصاق اللسان الجزئي Partial Ankyloglossia



- **التعريف:** حالة خلقية وتنجم عن:
قصر خلقي بلجام اللسان frenulum of tounge،
مع **ارتباطه** بذروة اللسان (بدلاً من قاعدته).
- **يؤدي الى:**
  - عدم قدرة الطفل على إخراج لسانه من فمه.
  - ميل ذروة اللسان للأسفل.
  - وهذا يعيق البلع والرضاعة.
- **المعالجة:** **جراحية** بقطع لجام اللسان tongue frenectomy.

لجام اللسان Frenulum of the Tongue: طية تصل بين قاعدة اللسان وقاع الفم.

بقع فوردايس Fordyce Spots

- **التعريف:** هي عبارة عن تجمعات لغدد زهمية مهاجرة لتحت الغشاء المخاطي للفم.[1]
- **الموقع:** تحدث أكثر الأحيان على **باطن الخدين والشفتين** وأحياناً على **ظاهر الشفتين** (خارج التجويف الفموي)، ويمكن أيضاً أن تحدث خارج الفم خاصة على **الأعضاء التناسلية**.
- **عيانياً:**
تبدو على شكل **حبيبات صفراء** صغيرة منفصلة عن بعضها لكنها تجتمع أحياناً لتشكل لويحة كبيرة.
- **نسيجياً:**
تشبه **الغدد الزهمية** في الجلد لكنها هنا غير مرتبطة بأجربة شعرية.
- **المعالجة:**
الآفة **حميدة تماماً** ولا تحتاج أية معالجة، يمكن علاجها بالليزر عند الضرورة لأسباب **جمالية**.

[1] في الحالة الطبيعية لا توجد غدد دهنية في مخاطية الفم، والتوضع هنا شاذ بغير مكانها الطبيعي.




باطن الشفة


ظاهر الشفة

2- التهابات الفم العدوائية Infectious Stomatitis

تتعدد الآفات الالتهابية (الخمجية) للفم وتختلف العوامل الممرضة المسببة، وتقسم إلى:

1) **التهابات الفم المرافقة لأمراض عدوائية عامة:** وهنا يوجد مرض علم بالجسم له تظاهرات بالفم كالإفرنجي والحصبة والحمى القرمزية Scarlet fever.

2) **التهابات الفم البدئية:** بالعقديات أو العنقوديات غالباً.

3) **التهابات الفم بالمبيضات البيض Oral Candidiasis (السلاق Oral Thrush).**

4) **التهاب الفم الهربسي Herpetic stomatitis.**

سندرس فقط أخر مرضين

التهاب الفم بالمبيضات البيض Oral Candidiasis (السلاق الفموي Oral Thrush)

- يحدث غالباً في **الفم** وأحياناً خارج الفم؛ خاصة مناطق **الثنيات الرطبة** (كالأعضاء التناسلية وما بين الأصابع "الأفوات بين أصابع القدم خاصة لوجود الرطوبة عند لبس الأحذية" وتحت الثدي) وأيضاً **الأظافر**.
- **الحدوث:** نرى هذا المرض عادةً عند الأطفال **الرضع** (بسبب الرضاعة) وأحياناً عند **الكهول**.

مؤهبات حدوث التهاب الفم بالمبيضات

تعتبر فطور المبيضات البيض Candida Albicans جزءاً من الفلورا الطبيعية للفم لكن هناك **عوامل تحرض** على نموها وتكاثرها بشكل مرضي منها:

1. **الرضاعة** ← الإصابة الأشيع عند الأطفال الرضع.
2. **نقص المناعة**: كمرضى الإيدز والسكري.
3. **جفاف الفم**: نقص إفراز اللعاب.
4. **الاستخدام الواسع للصادات**: يقتل الزمر الجرثومية الطبيعية في الفم فاسحاً المجال أمام نمو الفطور بشكل يفوق الطبيعي.

المظهر السريري

- نشاهدها على شكل **اندفاع حمامي Erythematous** مغطىً **بطلاء أبيض (يمكن اقتلاعه أو كشطه!! (هام))**، غالباً ما يرافقها **مذح الصوارين Angles of mouth intertrigo** (التهاب في زاوية الفم يترافق مع نتح سائل).
- عندما يحدث في الثنيات يترافق مع **مذح الثنيات**.

المظهر النسيجي

يمكن تمييز نوعين من التبدلات النسيجية:

- تبدلات غير نوعية: نراها في أي التهاب مثل **الشواك البشروي** (زيادة عدد طبقات الخلايا الشائكة) و**فرط التقرن** (زيادة سماكة الطبقة المتقرنة) مع رشاحة التهابية **بالعدلات** ضمن البشرة.
- تبدلات نوعية (مشخصة): نشاهد **خيوطاً فطرية** متبرعمة ومقسمة بحواجز ضمن المنطقة السطحية المتقرنة تشاهد باستخدام **تلوين PAS** الذي يلونها بالأحمر.[2]




المبيضات البيض في الطبقة المتقرنة

التهاب الفم الهربسي Herpetic Stomatitis

- العامل المسبب: ينجم غالباً عن **فيروس الهربس البسيط من النموذج 1 Herpes Simplex Virus type 1 (HSV1)**، كما يمكن **للنموذج 2 (HSV2)** أن يصيب الفم أيضاً لكنه عادةً ما يصيب المناطق التناسلية.

[2] كاشف شيف الدوري Periodic Acid of Shef.

التهاب الفم الهربسي سريريا


حويصلات وتقرحات على قاعدة حمامية

- يتميز بكون الإصابة تبدأ على شكل **مجموعات من الحويصلات الصغيرة** بأي مكان من مخاطية الفم والشفتين.
- ثم **تتمزق** هذه الحويصلات **لتتحول إلى تقرحات سطحية**[3] محاطة بمنطقة حمامية حمراء.

الشكل الناكس Recurrent Herpes[4]:

- يمكن للإصابة أن تتطور إلى شكل ناكس وهنا يتظاهر على شكل آفات هربسية متكررة (لأن الفيروس يبقى كامناً[5]) ومؤلمة في الفم.

التهاب الفم الهربسي مجهرياً



- **نشاهد ضمن البشرة:**

حويصلات + مع خلايا **بشروية عملاقة** متعددة النوى (بسبب إصابتها بالفيروس وانقسامها دون انفصال الخلايا عن بعضها، وهي علامة نوعية للتشخيص).

- **الطريقة المثلى لكشف تلك الخلايا:**

من خلال فحص اللطاخة الخلوية المأخوذة من قاعدة الآفات المتقرحة حديثاً.

> يجب التفريق ما بين:
> الخلايا العملاقة متعددة النوى في سياق الهربس والتي هي عبارة عن خلايا بشروية اندخل فيها الفيروس وأدى إلى اندماج (التحام) عدد منها ← خلايا عملاقة **بشروية** متعددة النوى.
> 2- الخلايا العملاقة متعددة النوى المشاهدة في سياق آفات أخرى (**الحبيبومات**) والتي تتشكل نتيجة اندماج الخلايا نظيرة البشرة Epithelioid cells (خلايا بالعة).
> ملاحظة: التشخيص السريري لالتهاب الفم الهربسي واضح جداً ولا يحتاج إلى خزعة.

[3] تذكر الملاحظة في الصفحة الثالثة.
[4] هنا يكون الشفاء ظاهرياً مع بقاء الفيروس ضمن الطبقة المخاطية للفم وعودة ظهوره عندما تكون الظروف ملائمة كنقص المناعة.
[5] يبقى كامناً في العقد العصبية للأعصاب الحسية المعصبة للمنطقة (عقدة مثلث التوائم).

3- آفات الغشاء المخاطي الفموي التقرنية Keratotic Lesions

التبدل الرئيسي فيها هو فرط تقرن الظهارة وغالباً ما يأخذ فرط التقرن ضمن الفم اللون الأبيض (نتيجة تماس الجزء المتقرن مع اللعاب[6]) لذلك أحياناً تسمى بالآفات البيضاء، **وسندرس منها:**

1- الطلاوة البيضاء Leukoplakia.
2- الطلاوة البيضاء المشعرة Hairy leukoplakia.
3- الحزاز المنبسط lichen planus.
4- التهاب الفم النيكوتيني nicotine stomatitis.
5- اللسان المشعر الأسود black hairy tongue.
6- اللسان الجغرافي geographic tongue.
7- فرط التقرن الاحتكاكي frictional hyperkeratosis.

الطلاوة البيضاء Leukoplakia:

التعريف: آفة شائعة **بيضاء اللون** تتميز **بفرط تقرن** للظهارة مع **شواك**.

أسبابها: 1- التدخين.
2- تعاطي الكحول لفترات قصيرة
3- التخريشات المتكررة أو المزمنة (كالأسنان الشئزة أو الأسنان الصناعية).

الطلاوة البيضاء سريرياً:



- تبدو على شكل **بقع بيضاء** (بأشكال مختلفة تبعاً لنوع السبب المخرش)، سميكة **غير مؤلمة وغير قابلة للاقتلاع** (بعكس السلاق الفموي القابل للاقتلاع).
- تشاهد غالباً عند الرجال وخاصة على اللثة والقسم الأمامي لباطن الخدين.

---
[6] يفسر هذا الأمر اللون الأبيض الذي يأخذه كعب القدم في الحمّام (منطقة مفرطة التقرن على تماس مع سائل).

الطلاوة البيضاء نسيجيا

فرط التقرن

الشواك

- نلاحظ **شواك** مع **فرط تقرن**.
- **يمكن** أن يرافق ذلك وجود **شذوذات خلوية** مهم (في حال وجودها تكون آفة **قبيل سرطانية**).



الإنذار والعلاج

- تكون الآفة **في أغلب الحالات سليمة**،
- إلا أن احتمال حدوث الاستحالة الخبيثة يبرر تصنيفها كآفة قبيل سرطانية؛
- لذا يجب إجراء خزعة للآفة عند الشك:
  - ففي حال وجود شذوذات خلوية تكون آفة **قبيل سرطانية** ويجب **استئصالها**.
  - أما في حال عدم وجود شذوذات فيمكن تتراجع الآفة عفوياً **بتجنب** السبب المخرش.

الطلاوة البيضاء المشعرة[7] Hairy leukoplakia:

سريرياً:

بقع بيضاء متموجة عمودياً (مظهر **شعري** أو ريشي (hairy or feather apearence وهي **غير مؤلمة وغير قابلة للاقتلاع** وتشاهد غالباً على **حواف اللسان**.

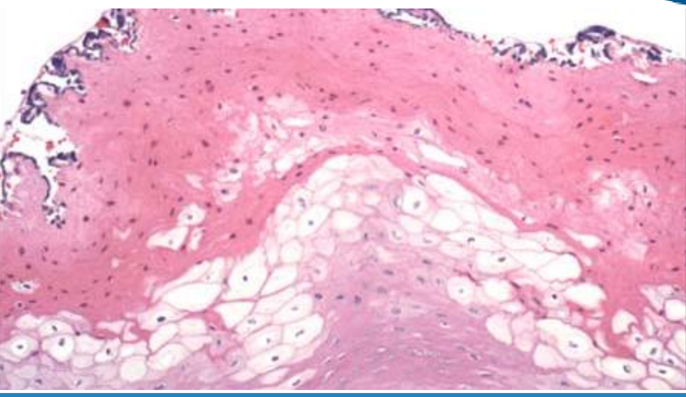
الأسباب:

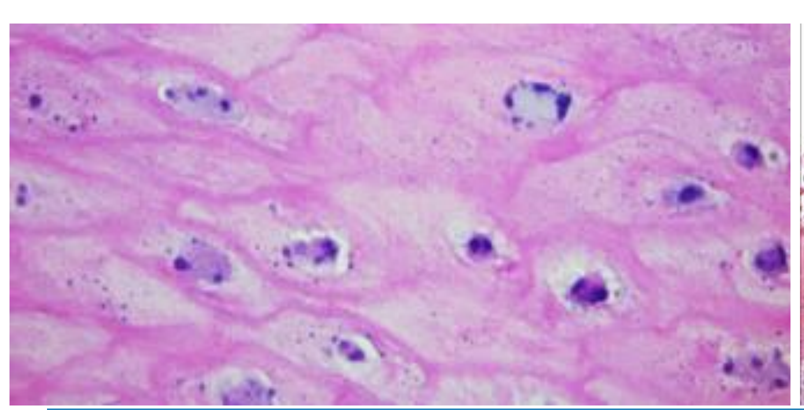
فيروس **أبشتاين بار** (EBV) عند **مثبطي المناعة** كالمصابين بالأيدز.

نسيجياً:

- **شواك ونظير تقرن** (لاحظ وجود النوى في الطبقة المتقرنة في الصورة اليمنى في الصفحة التالية).
- **خلايا بالونية** (الصورة اليمنى) تتميز بعض نواها بعلامة **التهامش الكروماتيني** Chromatin margination (حيث يكون الكروماتين في النواة موجود على الحواف – الصورة اليسرى).

[7] هذه التسمية غير دقيقة تماماً، حيث لا يوجد شعر في الآفة إنما شكلها يكون شعرياً.



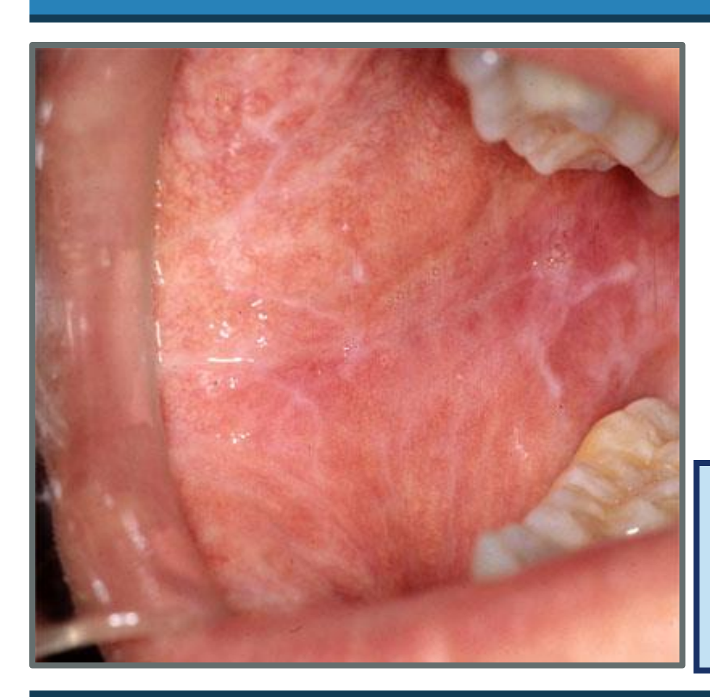


الإنذار:

الآفة بحد ذاتها **سليمة ولا تحتاج معالجة**، لكن الخطورة بالمرض المرافق لها وهو التثبيط المناعي، كما أنها تترافق عادة مع **إنذار سيء** عند مرضى الأيدز حيث تشاهد بالمراحل المتقدمة من المرض.

الحزاز المنبسط Lichen Planus

آفة تحدث **بشكل رئيسي على الجلد** إلا أنها يمكن أن تحدث أيضاً في الفم وخاصة في **القسم الخلفي لباطن الخدين**، وذلك على شكل **بقع بيضاء ذات مظهر شبكي** (كما هو موضح في الصورة جانباً)، ولا تختلف علاماتها النسيجية عن تلك المشاهدة في الجلد.



وقد يترافق مع تشكل حويصلي تحت الظهارة فيسمى **الحزاز المنبسط الحويصلي** سندرسه لاحقاً في هذه المحاضرة.

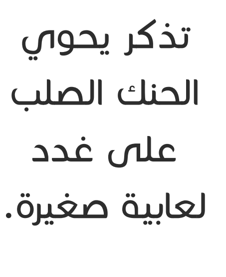
التهاب الفم النيكوتيني Nicotine stomatitis

- **الأسباب:** **التدخين الشديد** وخاصة التأثير الحراري لدخان السجائر.
- **سريرياً:** **حطاطات بيضاء مسررة بلون أحمر** "تحوي سرة حمراء" في **الحنك الصلب**.
- **نسيجياً:** توسع واحتقان بفوهات الأقنية اللعابية "حيث تمثل السرة الحمراء" مع فرط تقرن حول تلك الفوهات "تمثل الحطاطات البيضاء".
- **الإنذار:** آفة **سليمة** عموماً لكن احتمال حدوث الخباثة يبقى ممكناً.



تذكر يحوي الحنك الصلب على غدد لعابية صغيرة.

صورة توضح المنظر السريري لالتهاب الفم النيكوتيني.



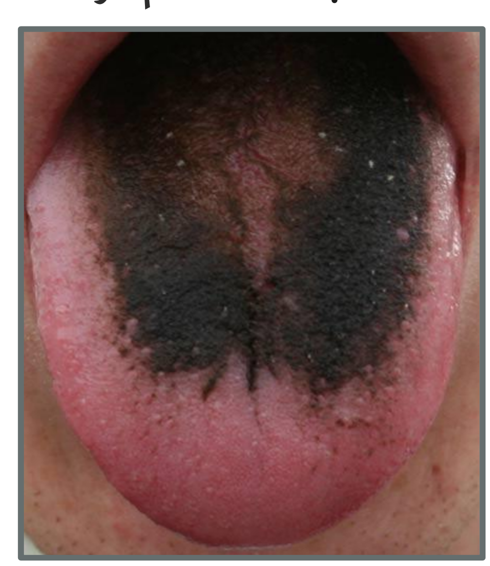
اللسان المشعَّر الأسود Black Hairy Tongue

⇦ **الأسباب:** غير واضحة حيث يعتقد أنها ناتجة عن اضطراب الفلورا الجرثومية الطبيعية ضمن الفم بسبب استخدام الصادات، أو عن بقاء الطعام ما بين الحليمات اللسانية لفترات طويلة، إضافة لوجود عوامل أخرى مثل التدخين.

⇦ **سريرياً:** بقع سوداء على ظهر اللسان مع استطالات خيطية كالشعر (أي أنها تشبه الشعر -ومن هنا جاءت تسمية المرض- إلا أنها ليست شَعراً حقيقياً).

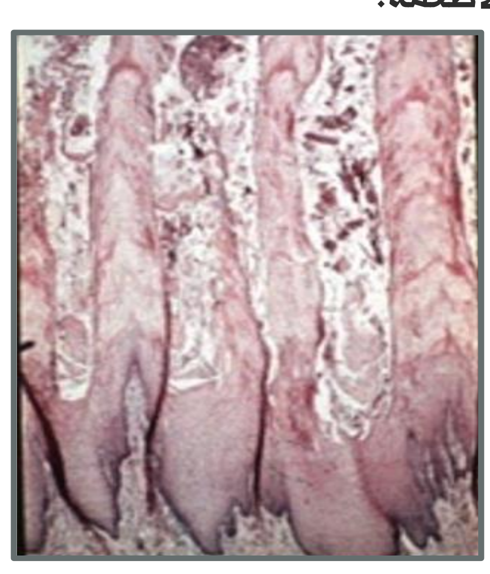
⇦ **نسيجياً:** فرط تنسج الحليمات الخيطية مع كتل تقرنية مخروطية فوقها، مع ترسبات لأشلاء خلوية تموتية، وتجمعات لعضيات صباغية Chromogenic microorganism بينها "هي المسؤولة عن لون الآفة".

⇦ **المعالجة:** استخدام فرشاة اللسان لإزالة الترسبات وبقايا الأطعمة.



على اليمين: صورة توضح المنظر السريري للسان المشعر الأسود.

على اليسار: صورة توضح المنظر النسيجي للسان المشعر الأسود "لاحظ فرط التنسج وكتل التقرن وتجمعات العضيات الصباغية".



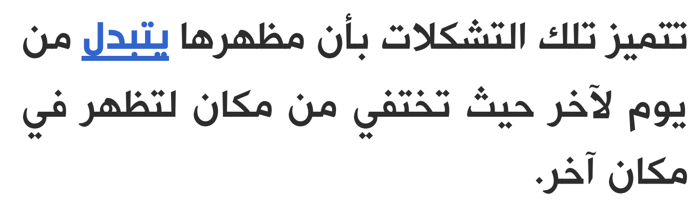
اللسان الجغرافي Geographic tongue

يعتقد معظم الباحثون بأنه شكل من أشكال الصداف Psoriasis والسبب في ذلك التماثُل بالعلامات النسيجية بينهما.



صورة توضح المنظر السريري للسان الجغرافي.

- **سريرياً:** تتوضع الإصابة على الوجه الظهري للسان، وتكون على شكل تشكلات بقعية وحلقية غير منتظمة بلون أحمر مع محيط أو إطار بلون أبيض، مما يجعل اللسان يبدو شبيهاً بالخريطة.



تتميز تلك التشكلات بأن مظهرها يتبدل من يوم لآخر حيث تختفي من مكان لتظهر في مكان آخر.

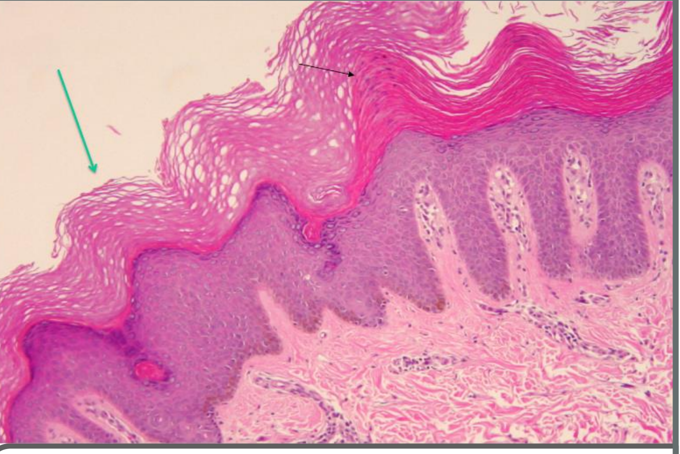
- **نسيجياً:** يعتقد بأنه أحد أشكال الصداف التي تصيب الفم، وكحال الصداف تشاهد عدلات ضمن البشرة مع تشكلات سفاجية بثرية.
- **الإنذار:** آفة سليمة وغير عرضية عادةً، ما عدا الشعور ببعض الحرقة أحياناً.

فرط التقرن الاحتكاكي Frictional Hyperkeratosis

- تشبه الطلاوة البيضاء إلى حد كبير، إلا انها تختلف عنها بأنها **متزافقة مباشرةً** مع العامل المسبب لها وغياب هذا العامل يؤدي لزوالها (يمكن أن نقول عنها أنها تسبق الطلاوة).
- **الأسباب:** تنجم هذه الآفة عن وجود احتكاك مزمن وثابت مع بشرة الفم، مما يؤدي لحدوث **حؤول في البشرة الحرشفية غير المتقرنة** للفم وتحولها **لبشرة حرشفية متقرنة** متوافقة مع مناطق الاحتكاك.

أهم الأسباب هي الأسنان الشئزة والمنحرفة والمنكسرة، وجود أسنان صناعية غير مناسبة، تركيب أجهزة تقويم الأسنان غير متوافقة، الاستخدام الزائد لفرشاة أسنان قاسية، عادة العض الوسواسي لباطن الخدين والشفتين، استخدام بعض الأدوات الفموية بشكل متواتر أو مهني مثل الآلات الموسيقية وتدخين الغليون.

- **سريرياً:** بقع أو خطوط بيضاء متسمكة قليلاً **وغير عرضية** حيث يتوافق شكلها وحجمها وموقعها مع نوع الاحتكاك المسبب.
- **نسيجياً:** التبدل المرضي الرئيسي أو الوحيد تقريباً هو فرط التقرن.



صورة توضح المنظر السريري لفرط التقرن الاحتكاكي "لاحظ سماكة الطبقة المتقرنة".



صورة توضح المنظر السريري لفرط التقرن الاحتكاكي.

4- آفات الفم التقرحية Ulcerated Lesions

- التهاب الفم القلاعي الناكس Recurrent Aphthous Stomatitis.
- متلازمة بهجت Behcet's syndrome.
- قلة العدلات الدوري Cyclic neutropenia.
- السفلس Syphilis.
- داء اليد والقدم والفم "هفمد Hand, Foot, and Mouth Disease "HFMD.
- التهاب الفم الهربسي Herpetic stomatitis.

التهاب الفم القلاعي الناكس Recurrent Aphthous Stomatitis

- **الأسباب**: يعتقد انها تنجم عن ارتكاس مناعي ذاتي أو انتان جرثومي مع وجود استعداد أُسري لكن لا دليل على علاقتها بعدوى فيروسية.
- **سريرياً**: آفة شائعة تتظاهر بحويصلات صغيرة تتحول بسرعة وخلال ساعات إلى تقرحات سطحية محاطة بمنطقة حمراء محتقنة، والتي تكون عادة مؤلمة لدرجة قد تعيق الكلام والمضغ، ويشاهد غالباً أكثر من تقرح واحد بالهجمة الواحدة "1-3 تقرحات عادةً" والتي تتوضع في أي مكان من الفم، خاصة باطن الخدين والشفتين وحواف اللسان. تميل للشفاء خلال 2 – 3 أسابيع لكن النكس أمر شائع، حيث يتحرض بعوامل متعددة مثل الرضوض وبعض الأطعمة (كالمكسرات) والشدات الانفعالية والتغيرات الهرمونية كالطمث.



نسيجياَ: التبدلات النسيجية **غير نوعية للتشخيص**، فتشاهد رشاحة التهابية لمفاوية مع مصورات وحمضات في الأدمة المحيطة بالتقرح.





متلازمة بهجت Behcet's syndrome

تقرحات بالفم والأعضاء التناسلية مع التهابات عينية.

قلة العدلات الدوري Cyclic neutropenia

- مرض جهازي قد يحدث بأسباب **وراثية او مكتسبة**، ويتصف بحدوث نقص أو غياب دوري للعدلات من الدم المحيطي **بفواصل شبه منتظمة**، وتقدر وسطياً بحوالي 3 أسابيع ويستمر النقص لمدة أسبوع تقريباً[8].
- خلال فترة نقص العدلات قد تحدث في الفم تقرحات **واسعة وغير منتظمة الحدود**، كما قد تترافق مع **آفات جلدية** أخرى مثل الدمامل وانتانات جرثومية مختلفة.





صورة توضح المنظر السريري لقلة العدلات الدوري.

[8] In order to memorize it easily; it's Just like a menstruation cycle of the bone marrow XD

السفلس Syphilis



مرض جهازي يتألف من ثلاث أطوار (أولي – ثانوي – ثالثي) يمكن أن يؤدي في **طور السفلس الثانوي** إلى حدوث **اندفاعات بقعية وتقرحية** داخل الفم.

داء اليد والقدم والفم "هفمد HFMD" Hand, Foot, and Mouth Disease



- مرض فيروسي شائع تسببه عدة فيروسات معوية، أهمها **فيروس كوكساكي أ** Coxsackie virus Group A.
- يتميز بحدوث **تقرحات في الفم** مع **بثور على اليدين والقدمين**.
- يصيب الرضع والأطفال عادة، ولكن قد يصيب البالغين أحياناً.
- مرض **محدود السير** يشفى تلقائياً خلال 7-10 أيام.

التهاب الفم الهربسي Herpetic stomatitis

دُرس آنفاً مع التهابات الفم الانتانية.

والآن بعد أن انتهينا من الآفات الخلقية والعدوائية والتقرنية والتقرحية ننتقل للآفات التصبغية (":

5- آفات الغشاء المخاطي الفموي التصبغية Pigmented Lesion

أهم أسبابها:

- **الوحمات الميلانينية Melanocytic Nevi**: فهي تحدث في الأغشية المخاطية للفم كما تحدث في الجلد.



- متلازمة بوتز-جيكرز Peutz-jeghers syndrome: تصبغات بقعية غير منتظمة في أي مكان من جوف الفم (انظر الصورة المجاورة) ومترافقة مع وجود مرجلات غدية خبيثة[9] في الكولون.
- داء أديسون Adison's Disease: قصور قشر الكظر.
- الأدوية والكيماويات: مثل الكلوروبرومازين Chlorpromazine[10]، ومضادات الملاريا "الكلوروكوين"، والاستخدام المديد لهرمون ACTH، والرصاص، وأملاح الذهب.

الوحمات الميلانينية Melanocytic Nevi

تُشابه تماماً الوحمات التي تحدث في باقي أنحاء الجلد، وأكثرها شيوعاً هي الوحمة داخل المخاطية Intramucosal nevus "وهي التي تقابل الوحمة الأدمية في الجلد"، وفي الدرجة الثانية من ناحية الحدوث تشاهد الوحمة الزرقاء Blue nevus.



الوحمة داخل المخاطية Intramucosal nevus



الوحمة الزرقاء Blue nevus

[9] غالباً المقصود بكلمة الخبيثة هو خطورة أعلى للتطور نحو الخباثة فهي بوليبات عابيّة غير خبيثة.
[10] دواء نفسي مضاد للذهان (معاكس للدوبامين).

6- الآفات الحويصلية الفقاعية Vesiculobullous Lesions

- الفقاع الشائع Pemphigus valgaris: كالجلد.
- الحزاز المنبسط الحويصلي Vesicular lichen planus: مشابه للحزاز المنبسط الجلدي مع تشكل حويصلات تحت الظهارة.
- الحمامى عديدة الأشكال Erythema multiforme: كالجلد.
- الداء الفقاعاني الغشائي المخاطي السليم Benign mucous membrane pemphigoid: يشبه نسيجياً داء الفقاع الفقاعاني الجلدي، لكن يختلف عنه بكونه ذو إنذار وسير سليم وهو يحدث في الفم، وبدرجة أقل في أمكنة أخرى مثل ملتحمة العين والغشاء المخاطي للأنف والمهبل والشرج.



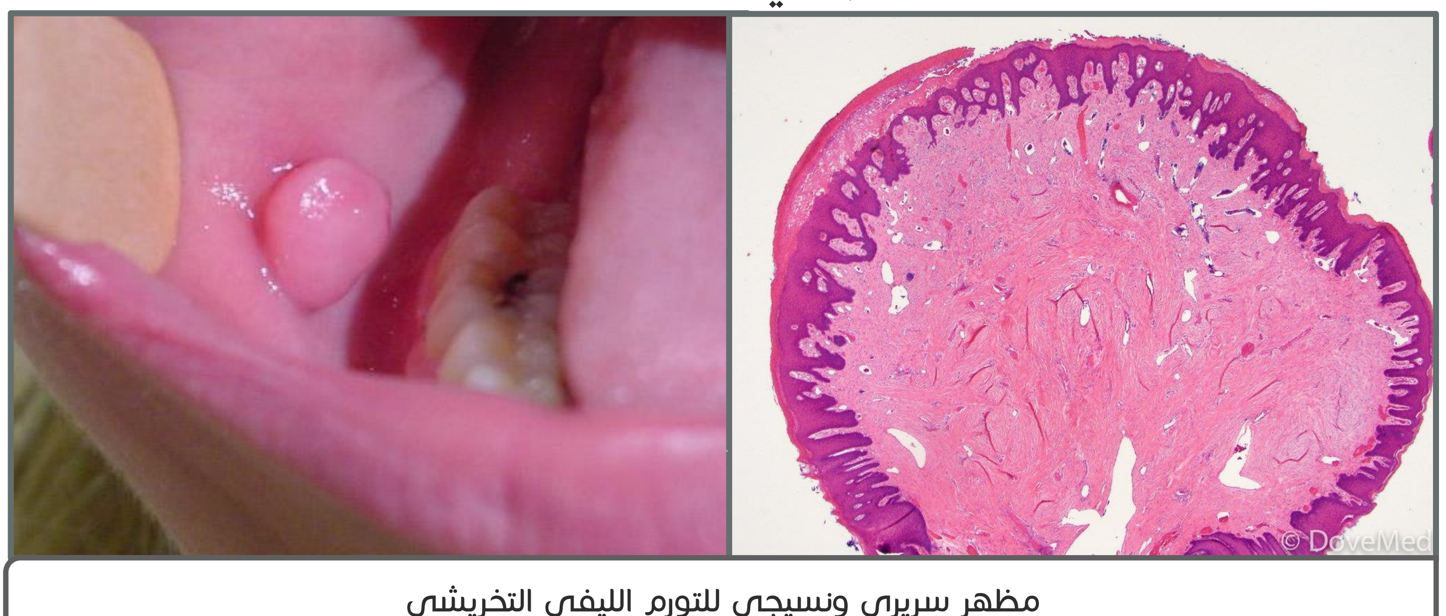
7- الآفات التفاعلية شبه الورمية Reactive tumour-like Lesions

آفات حميدة غير ورمية وتعتبر هذه الآفات عموماً أحد أكثر آفات الفم شيوعاً، وهي غالباً من نوع فرط التنسج Hyperplasia، الذي يحدث تفاعلياً (ارتكاساً) تجاه عوامل تحريضية متنوعة مثل التخريش أو الرضوض أو العض أو تأثير المواد الطعامية وغيرها من العوامل أخرى، وسندرس منها:

- الورم الليفي التخريشي Irritation fibrosis.
- فرط التنسج الحليمي الالتهابي Inflammatory papillary hyperplasia.
- حبيبوم الخلايا العرطلة المحيطي Peripheral giant cell granuloma.
- الحبيبوم المقيح pyogenic granuloma.
- الورم الحملي Pregnancy tumour.
- القيلة المخاطية Mucocele والكيسة المخاطية الحقيقية True mucous cyst (ستدرس مع آفات الغدد اللعابية).

التورم الليفي التخريشي Irritation fibrosis

- محرّض بالتخريش.
- يسمى أيضاً بالورم الليفي التخريشي **Irritation fibroma** إلا أن هذه التسمية خاطئة لأنه قد يستدل منها بأن هذه الآفة عبارة عن ورم حقيقي.
- **سريرياً**: آفة ذات سير سليم ومحدود حيث تتظاهر على شكل عقيدة أو كتلة بطيئة النمو **وغير عرضية**.
- **نسيجياً**: تتألف من تكاثر نسيج ضام ليفي كثيف.

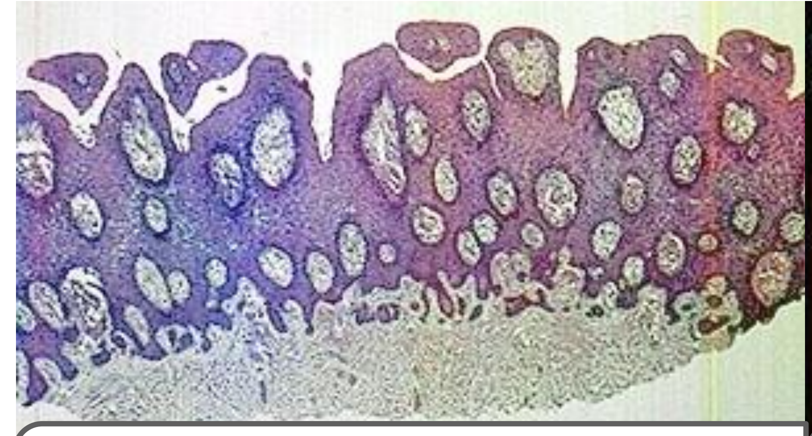


مظهر سريري ونسيجي للتورم الليفي التخريشي

فرط التنسج الحليمي الالتهابي Inflammatory papillary hyperplasia

- **سريرياً**: يحدث خاصة في منطقة الحنك، حيث يتظاهر على شكل كتلة ذات قاعدة عريضة وسطح ثؤلولي، أو على شكل كتلة قنبيطية (كنبات الزهرة) مع استطالات حليمية تشبه المرجلات، وتأخذ الكتلة لون أحمر مع قوام طري وذمي.
- **نسيجياً**: تكاثر بشروي حليمي بدون علامات لعسر تنسج في البشرة مع وذمة ورشاحة التهابية مؤلفة بشكل رئيسي من لمفاويات ومصوريات.

> **ميّز**: يصيب كل من التهاب الفم النيكوتيني وفرط التنسج الحليمي الالتهابي الحنك الصلب لكن التظاهر ونوع الآفة مختلف.



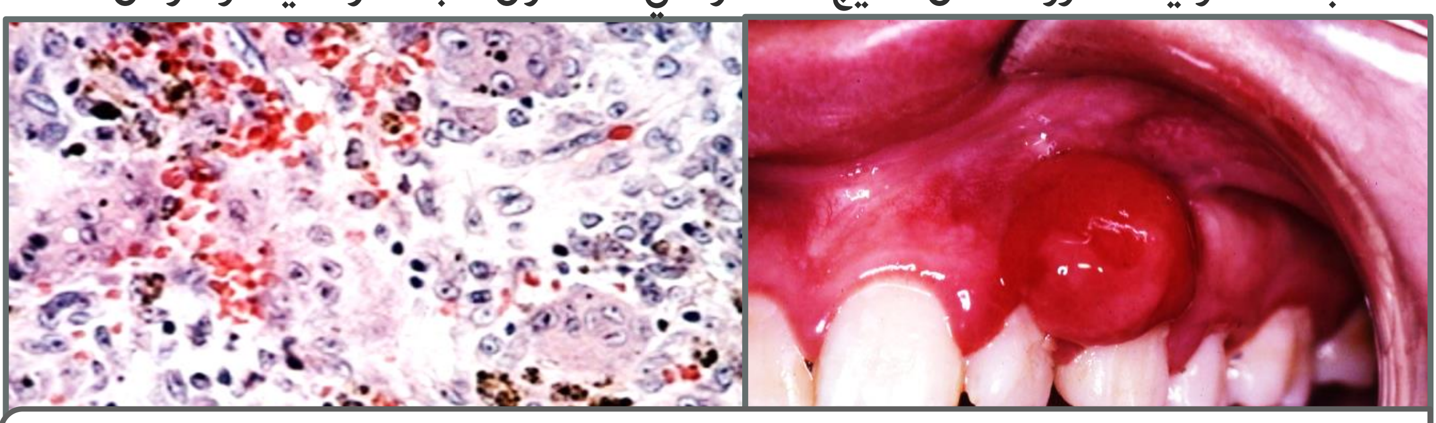
مظهر سريري لفرط التنسج الحليمي اللاالتهابي.

مظهر نسيجي لفرط التنسج الحليمي اللاالتهابي "لاحظ التكاثر البشروي الحليمي".

حبيبوم الخلايا العملاقة المحيطي Peripheral giant cell granuloma

سمي كذلك أي بإضافة مصطلح "حبيبوم" بدلا من مصطلح "ورم" لتمييزه عن ورم الخلايا العرطلة الذي يحدث بالعظام، حيث يتشابه معه من ناحية المنظر النسيجي إلا أنه يختلف عنه بكونه ليس ورماً حقيقياً.

- **سريرياً**: يحدث خاصة في اللثة ما بين أو حول القواطع أو الضواحك على شكل اندفاع ورمي وحيد بلون أحمر مائل للزرقة وبقطر بين 1-2 سم.
- **نسيجياً**: يتألف من تكاثر لمولدات الليف مع أعداد كثيرة لخلايا عملاقة متعددة النوى من نموذج جسم أجنبي Multinucleated foreign body-type giant cells مع تكاثر وعائي حول بؤر نزفية متفرقة، وإن وجود تلك البؤر النزفية ضمن المنظر النسيجي للآفة يمكن أن يؤيد وجهة نظر الكثير من الباحثين الذين يعتقدون بأن الآفة تنشأ نتيجة حدوث احتباسات نزفية متكررة ضمن نسيج اللثة، والتي قد تكون ناجمة أو تالية لرضوض.



مظهر سريري ونسيجي لحبيبوم الخلايا العرطلة المحيطي "لاحظ الخلايا العرطلة من نمط جسم أجنبي ولاحظ أيضاً البؤر النزفية".

الحبيبوم المقيح pyogenic granuloma



* **سريرياً**: كتلة سريعة النمو مع تشكلات حبيبية على سطحها وذات لون أحمر مع قابليتها للنزف بسهولة حيث تنشأ بشكل رئيسي في منطقة اللثة.
* **نسيجيا**: عبارة عن نسيج حبيبي التهابي غني بالأوعية الدموية.

الورم الحملي Pregnancy tumour

نفس الحبيبوم المقيح تماماً ما عدا أنه يحدث أثناء الحمل ويمكن أن يأخذ حجماً أكبر.

ننتقل أخيراً إلى الآفات الورمية التي تصيب الفم ... الحميدة ثم الخبيثة..

8- أهم الآفات الورمية الحميدة Benign tumors

- الورم حبيبي الخلايا Granular Cell Tumor.
- الحليموم الحرشفي Squamous Papilloma.
- الورم المختلط Mixed Tumor أو الورم متعدد الأشكال pleomorphic Tumor.
- الوعاؤوم الدموي واللمفاوي Hemangioma and Lymphangioma..

الورم حبيبي الخلايا Granular Cell Tumor

ورم سليم وكان يعتقد لفترة طويلة أنه من منشأ عضلي، لكن تبين حديثاً وبفضل استخدام تقنية التلوين المناعي النسيجي أنه من منشأ عصبي بسبب إيجابية خلاياه تجاه الواسمات المناعية العصبية وخاصة S-100 و Neuron-Specific Enolase (NSE).

سريرياً:



مكان الحدوث:

- ✓ غالباً يكون على اللسان.
- ✓ وبشكل أقل شيوعاً في أي مكان من جوف الفم أو خارج الفم.



الورم حبيبي الخلايا في اللسان حيث يظهر عيانياً بكتلة على اللسان تحت الغشاء المخاطي مباشرة.

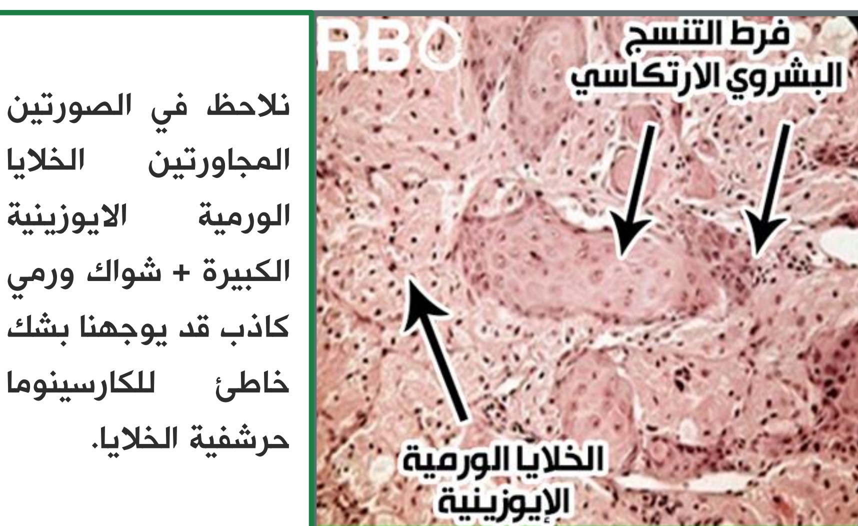
- يتصف بأنه **ورم بطيء النمو وغير مؤلم** حيث يتظاهر على شكل كتلة ثابتة بقطر أقل من 2 سم عادة.

نسيجياً

- عبارة عن تجمعات متراصة **لخلايا كبيرة** ذات سيتوبلازما ايوزينية غزيرة **حبيبية** (منه الاسم).
- قد يترافق أحياناً بفرط تنسج بشروي ارتكاسي على حساب الخلايا الشائكة بالبشرة المغطية للورم يسمى **شواك ورمي كاذب** مما قد يؤدي -في حال عدم الانتباه لذلك- إلى إعطاء **تشخيص نسيجي خاطئ** بأن لدى المريض **كارسينوما حرشفية الخلايا SCC**.



نلاحظ في الصورتين المجاورتين الخلايا الورمية الايوزينية الكبيرة + شواك ورمي كاذب قد يوجهنا بشك خاطئ للكارسينوما حرشفية الخلايا.



الحليموم الحرشفي Squamous Papilloma

سريرياً:

1. عقيدة صغيرة بطيئة النمو **معنقة** غالباً أو **لاطئة** أحياناً.
2. **سطح ثؤلؤلي** بحيث لايمكن تمييزها من ناحية المظهر العياني عن الثؤلول الشائع.

نسيجياً:

1. **استطالات ونتوءات إصبعية الشكل Finger-like** حيث تكون محاطة ببشرة حرشفية كثيرة الطبقات (شواكية).
1. **سويقة ضيقة من نسيج ضام وعائي** توجد في مركز الاستطالات.



في الصورة اليمنى: عيانياً نلاحظ عقيدة صغيرة لؤلوية الشكل في منطقة الحنك.
في الصورة اليسرى: نسيجياً تكاثر . بشروي حرشفي الخلايا على شكل حليمات إصبعية الشكل والمحور الضام الوعائي.



الورم المختلط mixed tumor
أو الورم متعدد الأشكال pleomorphic tumor

- ✓ يكون هذا الورم على حساب **الغدد اللعابية** دوماً.
- ✓ أكثر ما يحدث في **الغدة النكفية والغدة تحت الفك**.
- ✓ اما في جوف الفم فإن **الغدد اللعابية الصغرى الحنكية** هي أشيع مكان لحدوثه، علماً أنه قد يحدث على حساب أي غدد لعابية صغرى في الفم.
- ✓ ورم سليم **له محفظة ناقصة** تسمح بامتداده لخارج المحفظة مما يفسر **ميله للنكس** بعد الاستئصال الجراحي رغم أنه ورم سليم!

الوعاؤوم (الورم الوعائي) الدموي واللمفاوي
Hemangioma and lymphangioma

- هي أورام سليمة **تماثل حدوثها بالجلد** لكن بشكل أقل شيوعاً.
- تحدث عموماً بعد الولادة مباشرةً أو خلال السنة الأولى من العمر وتميل غالباً **للتراجع التلقائي** مع الوقت.

9- أهم الآفات الورمية الخبيثة Malignant tumors

- الكارسينوما حرشفية الخلايا Squamous cell carcinoma **(الأكثر شيوووعاً)**.
- الميلانوم الخبيث Malignant Melanoma.
- الساركوما Sarcomas.
- الأورام الانتقالية إلى جوف الفم Metastatic Tumors to Oral Cavity.

الكارسينوما حرشفية الخلايا Squamous Cell Carcinoma (SCC)

- تعتبر **أكثر الأورام الخبيثة شيوعاً في جوف الفم** حيث تشكل لوحدها حوالي 90٪ من أورام الفم الخبيثة، وهي من الأورام الشائعة جداً في بعض مناطق العالم مثل تايوان والهند وباكستان وسريلانكا بسبب عادة **مضغ الفَوفَل**.
- وهي تتميز بأنها تصيب **الرجال أكثر من النساء** (بسبب عادات الرجال المؤهبة للورم كمضغ الفوفل) وخاصة **متوسطي العمر والمسنين** أي **فوق عمر 40 سنة**.

♥ **العوامل المحرضة:**

1. **الطلاوة** (بشكل خاص إذا ترافقت مع شذوذات خلوية).
2. مضغ **التبغ والفوفل** (التنبول-Betel) الصورة جانباً
3. التدخين.
4. الكحول.
5. التهابات وتقرحات **مزمنة**.
6. الإصابة الفموية **بالفيروس الحليمومي الإنساني HPV**.



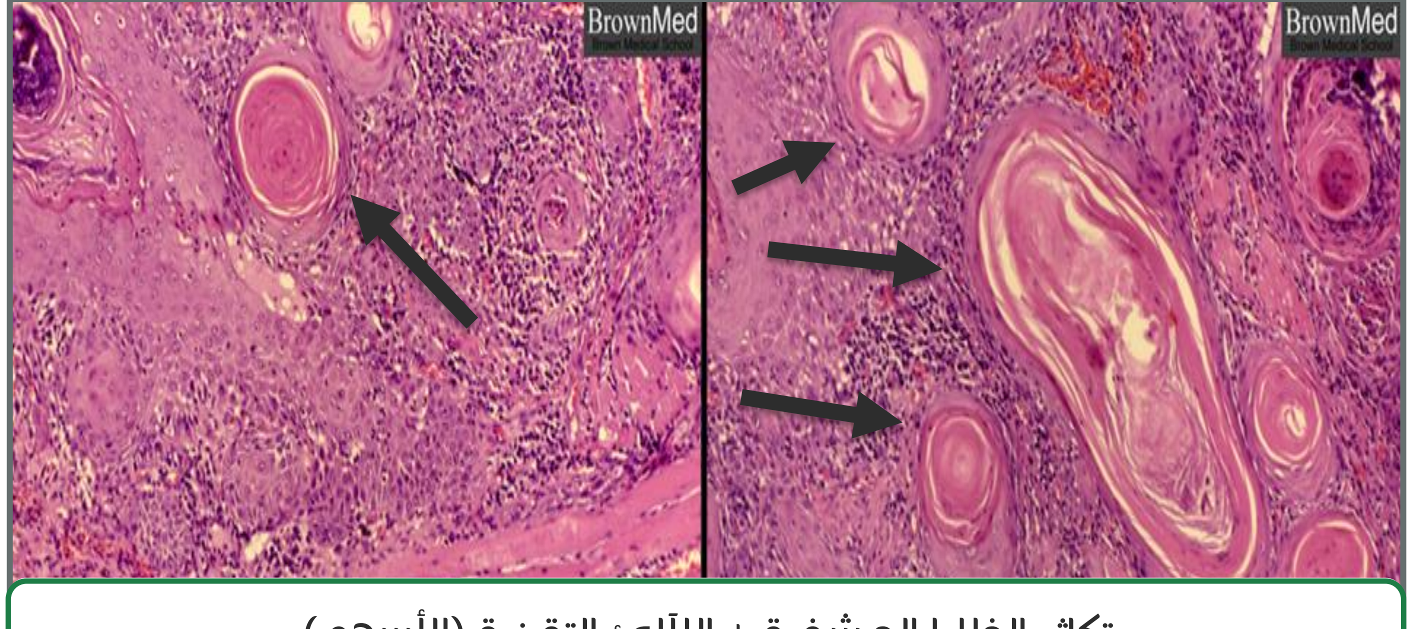
♥ **سريرياً:** تحدث غالباً على **الشفة وحواف اللسان**، حيث تبدأ على شكل آفة **تقرحية** أو **ثؤلولية**، ثم تتحول **لكتلة مرتشحة**.

♥ **نسيجياً:** تكاثر شاذ وشديد للبشرة الحرشفية وارتشاحها للطبقة تحت المخاطية لتشكل كتل من:

1. خلايا حرشفية شاذة.
2. خلايا عسيرة التقرن Dyskeratotic cells.
3. **لآلئ تقرنية Keratotic Pearls**.



كتلة مرتشحة ثؤلولية على اللسان.



تكاثر الخلايا الحرشفية + اللآلئ التقرنية (الأسهم)

لاحظ أنال SCC كثيرة المصادفة في العديد من الأعضاء (المريء - البلعوم – الفم - الجلد – الرئة – عنق الرحم)، وتكون الخصائص النسيجية للورم متماثلة أينما وُجد.

الميلانوما الخبيثة Malignant melanoma

- نادر الحدوث جداً في الفم.



الساركومات Sarcomas

- نادرة عموماً وأهمها **اللمفومات والابيضاضات وساركوما كابوزي**.

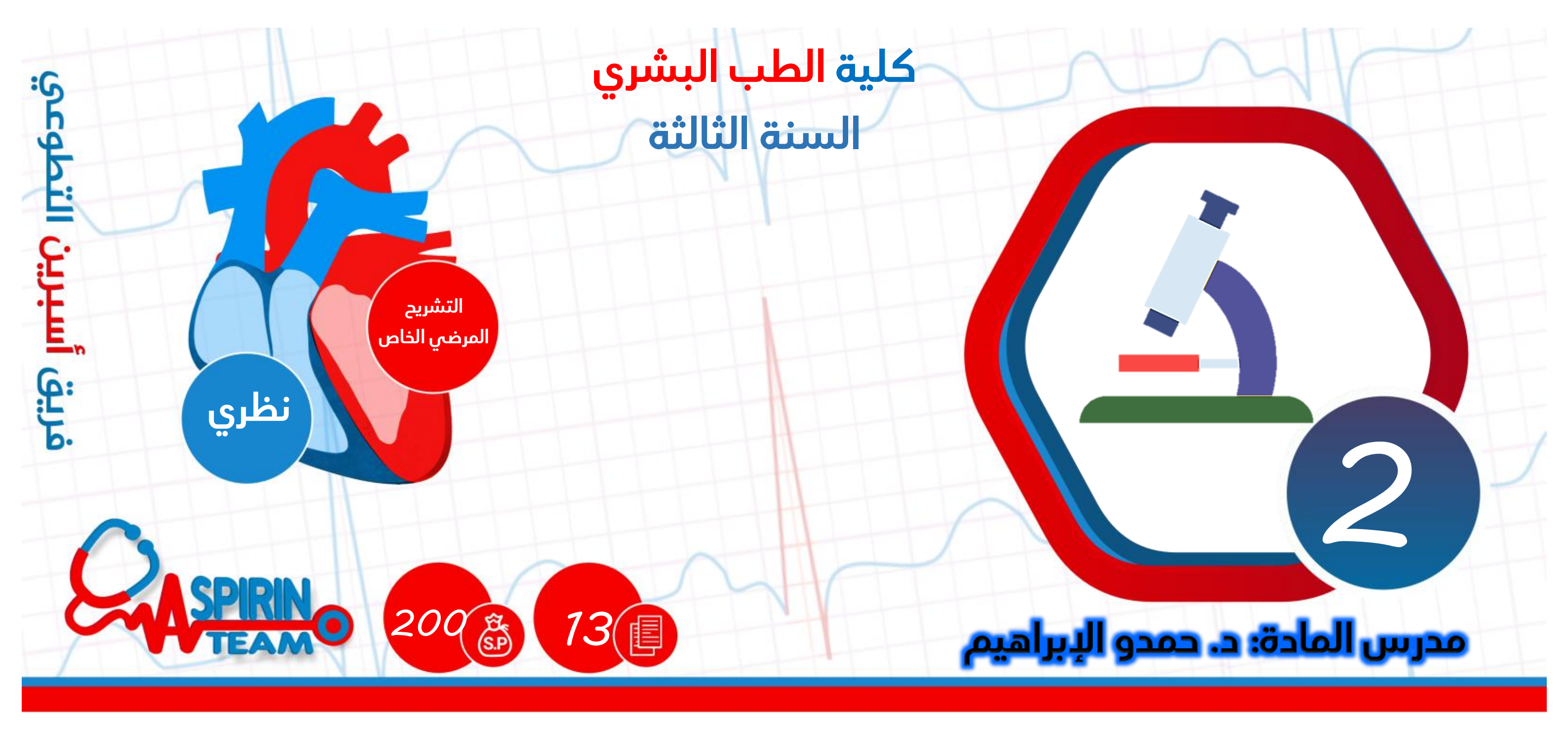
الأورام الانتقالية إلى جوف الفم Metastatic Tumors to Oral Cavity

نادرة جداً حيث تشكل 1٪ من مجمل الأورام الخبيثة للفم، وفيما يلي جدولان يوضحان توزع الأورام الانتقالية إلى جوف الفم حسب منشأها بالنسبة للذكور والإناث (للاطلاع*________*)

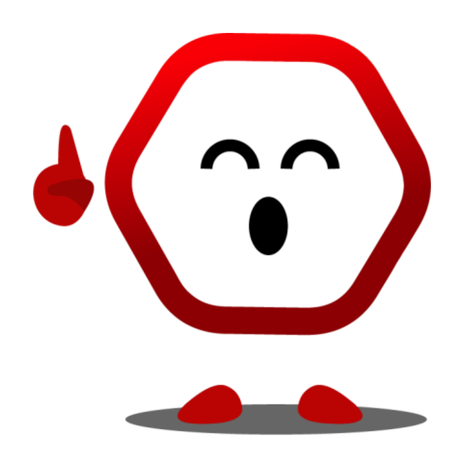
منشأ الورم الانتقالي إلى الفم عند الرجل	النسبة المئوية
الرئة	35
الكلية	16
الجلد	15
الكبد	7
المستقيم والقولون	5.5
الخصية	5.5
العظام	3
المعدة	3
أورام نادرة	10

منشأ الورم الانتقالي إلى الفم عند المرأة	النسبة المئوية
الثدي	24
الأعضاء التناسلية	17
الرئة	10
الكلية	10
العظام	10
الجلد	7
أورام نادرة	20

نهاية المحاضرة.. بالتوفيق :")



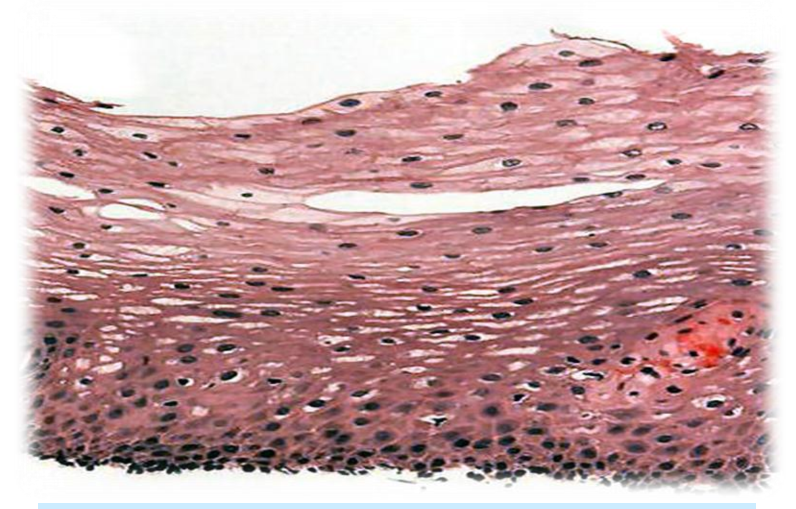
فهرس المحاضرة



"Gastrointestinal Tract Pathology"

Esophagus

Normal histology:



squamous stratified epithelium

Congenital anomalies

1. Ectopic gastric tissue:

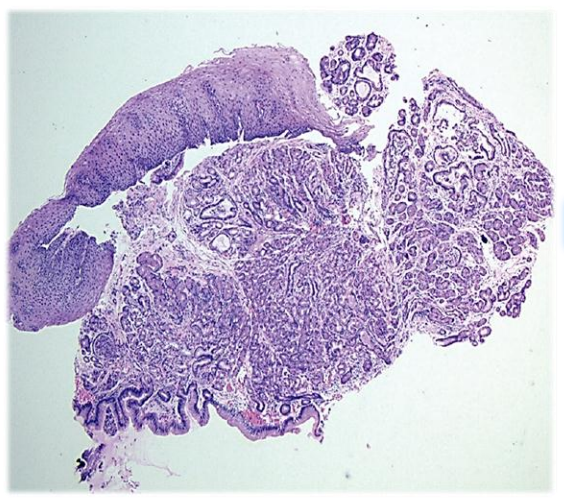
- Also called gastric heterotopia or inlet patch.
- May cause dysphagia.
- Mid of esophagus.
- **Endoscopy:** round to oval, reddish orange flat area referred to as "inlet patch.
- **Complications:** ulceration, bleeding, stricture or perforation from acid secretion; rarely adenocarcinoma.

Microscopic features:

1. Usually cardiac fundic glands with parietal and chief cells.
2. often extensive inflammation.
3. May ulcerate.

Endoscopy





Microscopi

2. Ectopic pancreatic tissue.
3. Ectopic sebaceous glands.

Esophagitis

Causes:

1. Aspergillus.
2. Bacterial.
3. Candida.
4. Chemical.
5. CMV.
6. Crohn's disease.
7. Eosinophilic.
8. Granulomatous.
9. Herpes.
10. HIV.
11. Leishmaniasis.
12. Lymphocytic.
13. Radiation.
14. Tuberculosis.
15. Reflux/GERD.

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

- Most common cause of esophagitis.
- Due to reflux of gastric or duodenal contents into lower esophagus.

Etiology:

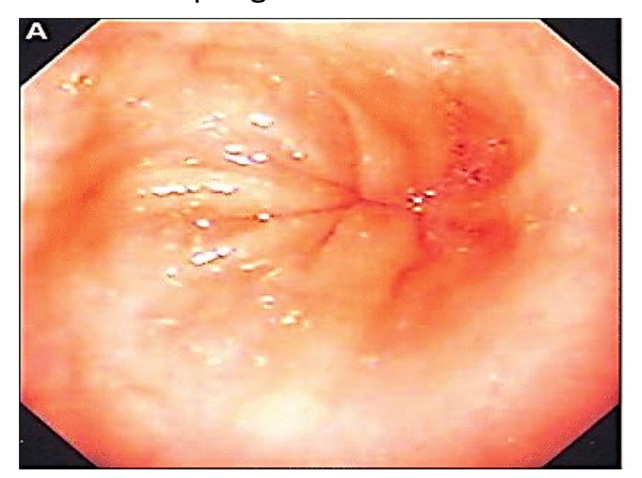
1. Decreased lower esophageal tone.
2. alcohol & tobacco.
3. delayed gastric emptying, hypothyroidism, nasogastric tube, pregnancy, sliding hiatal hernia.

Symptoms:

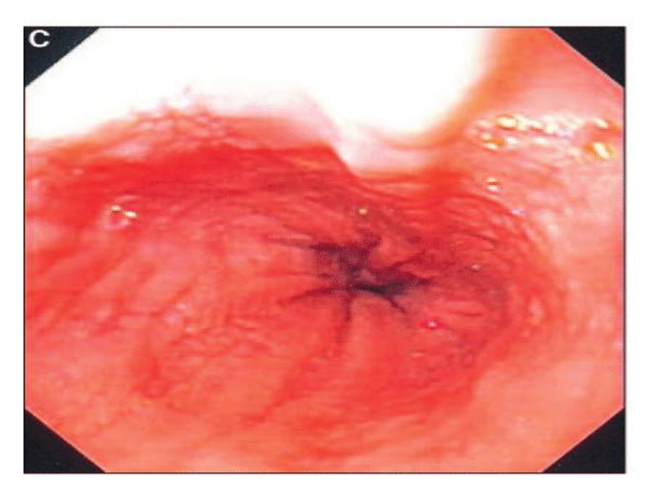
heartburn, dysphagia ; pain may be mistaken for myocardial infarction.

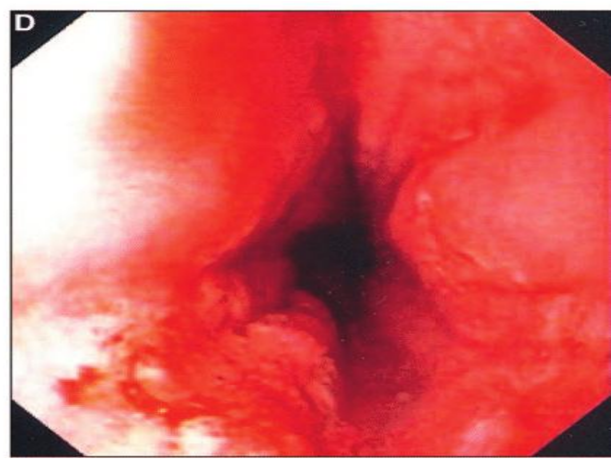
Endoscopy:

- linear ulcers at distal esophagus.
- erythema or edema.
- normal in 50 - 60% of symptomatic patients - thus biopsy required if clinically suggestive of reflux esophagitis even if normal endoscopy.



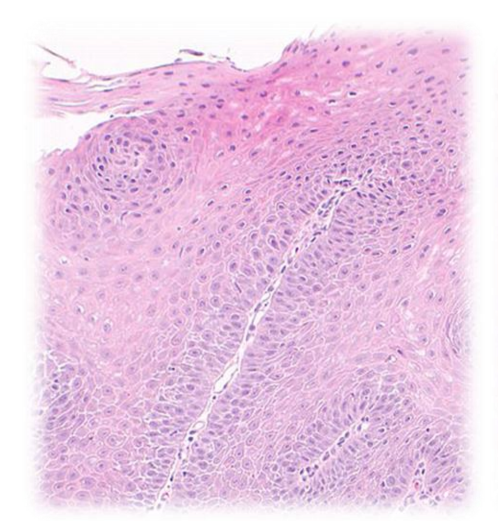


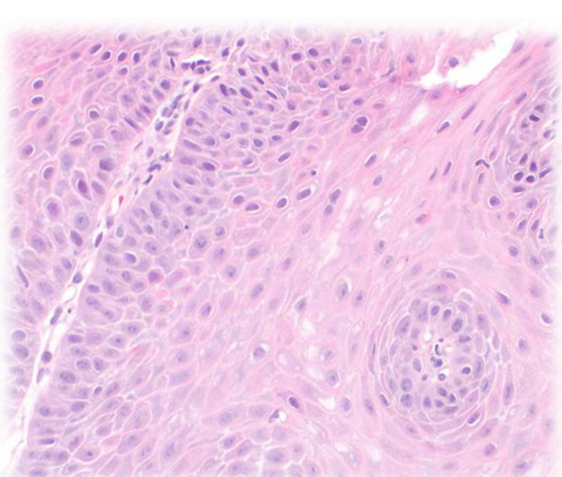


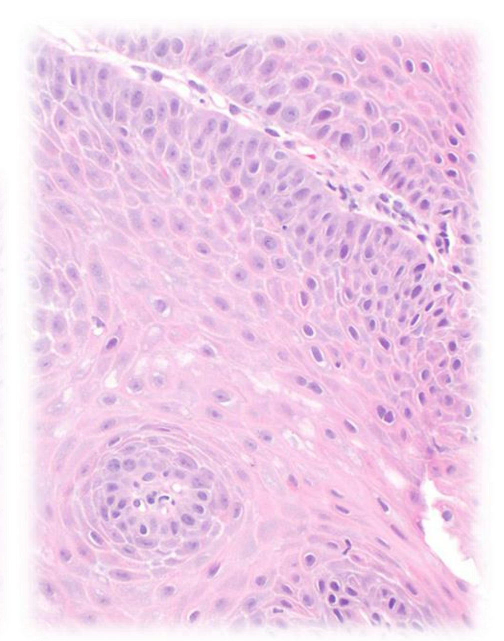


Microscopic:

1. Basal cell hyperplasia.
2. Few intraepithelial eosinophils.
3. risk of Barrett's





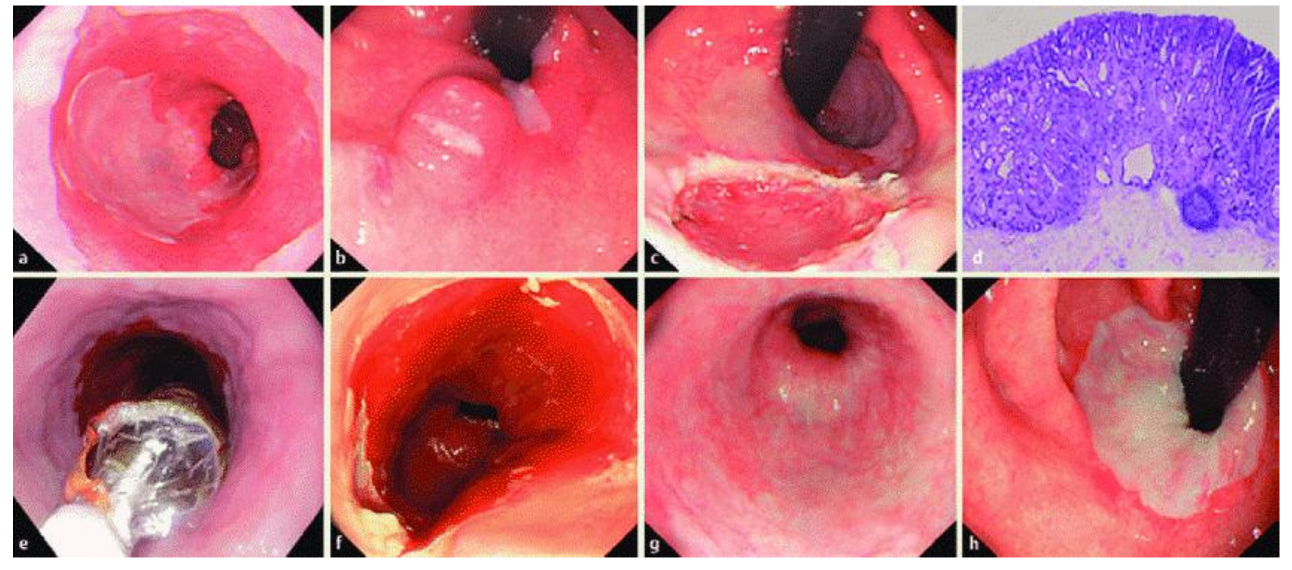


Barrett's Esophagus

- Metaplasia of stratified squamous epithelium to simple columnar epithelium with goblet cells.
- Associated with gastroesophageal reflux disease.
- Increased risk of adenocarcinoma of the esophagus.

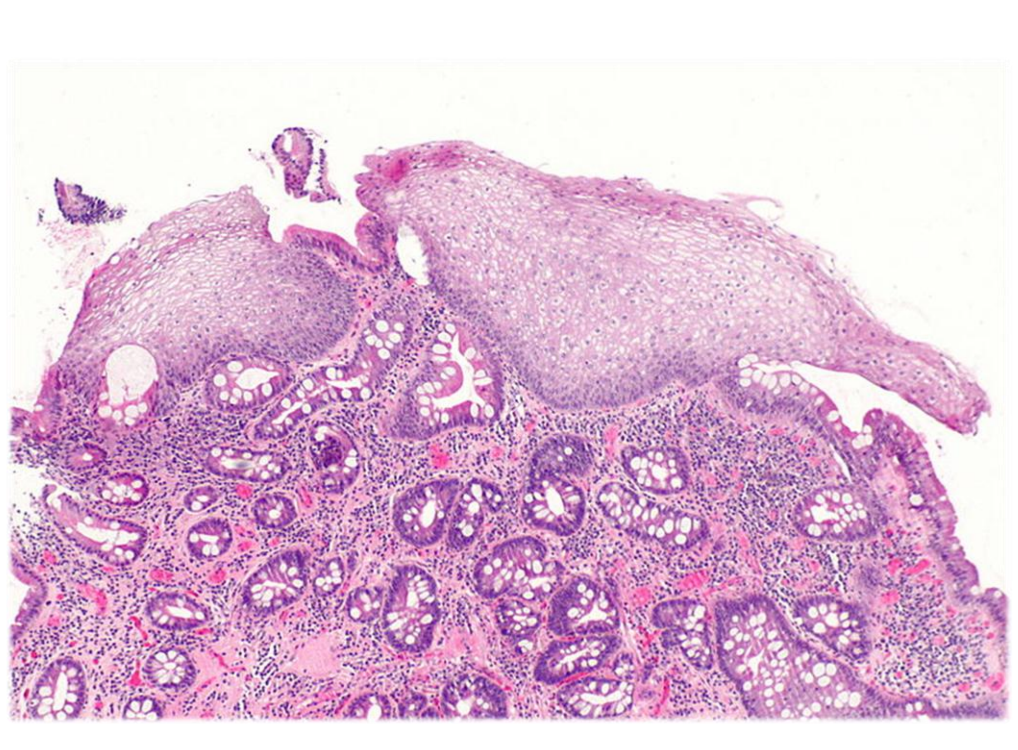
Gross:

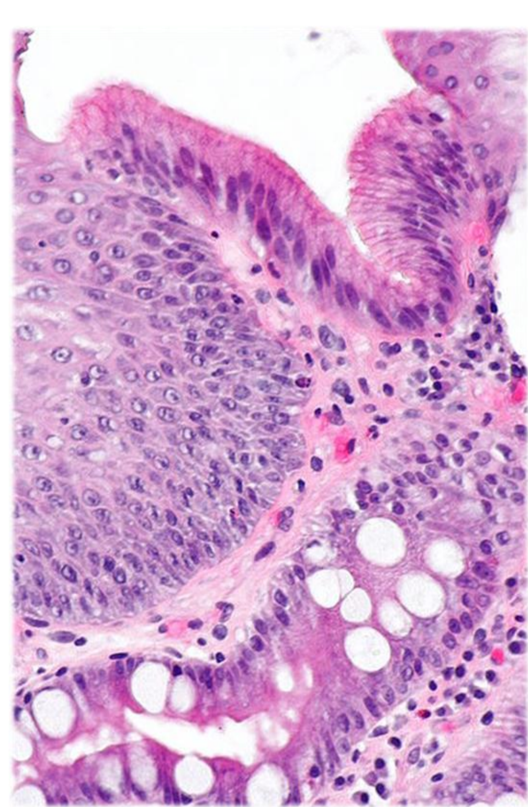
Red/light brown esophageal mucosa.



histology:

replacement of squamous epithelium with intestinal epithelium.





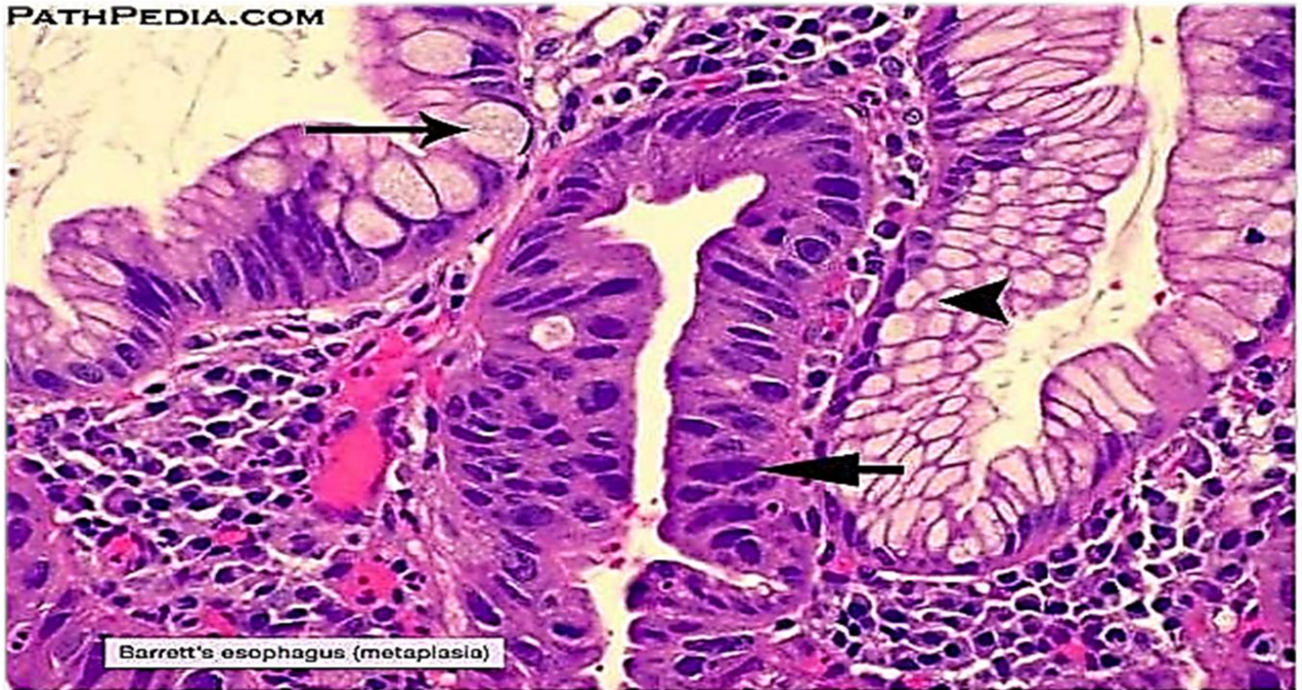
Dysplasia in Barrett esophagus:

- Barrett esophagus is a **pre-malignant lesion .**
- **Dysplastic changes consist of both**:
- cytologic and architectural atypia.

barrett's esophagus with Low Grade Dysplasia:

- Mild distorted Glands.
- Loss of Goblet cells.
- Hyperchromatic nuclei.
- Mild nuclear crowding.

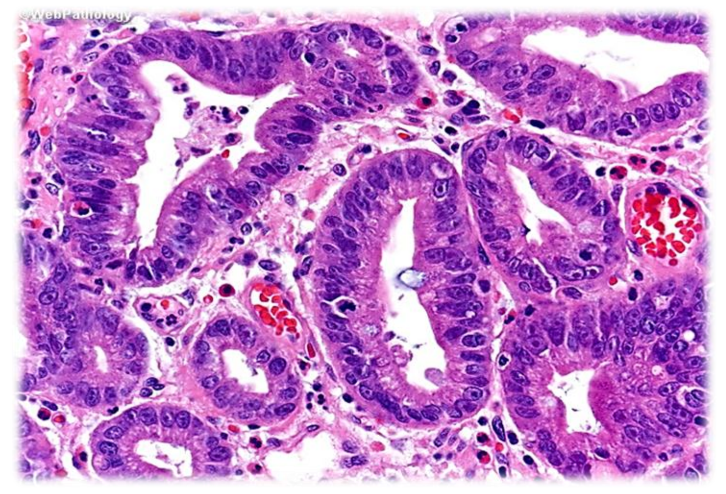


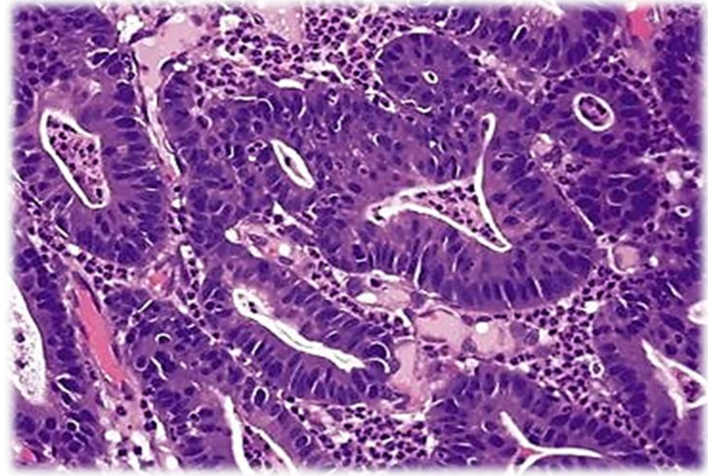


[BARRETT'S METAPLASIA]. A low-grade dysplasia in Barrett's esophagus, at a minimum, requires nuclear enlargement (right arrow), nuclear hyperchromasia, and nuclear contour irregularity. Prominent nucleoli and mitoses are common but reactive epithelium may also show mitoses and prominent nucleoli. Generally, dysplasia reaches the surface epithelium but not all biopsy specimens show surface epithelium involvement. The dysplastic epithelium in this case can be contrasted to normal glandular epithelium on the right (arrowhead).

barrett's esophagus with High Grade Dysplasia:

- Distorted and Crowded Glands.
- Loss of Goblet cells.
- Loss of polarity.
- Hyperchromatic nuclei.
- Necrosis.
- Mitosis
- Prominent nucleoli.





Nonneoplastic disorders Achalasia

- lack of relaxation of lower esophageal sphincter preventing passage of food into stomach.
- involves circular layer of muscularis propria, which is hypertrophied.
- Due to ***T cell*** mediated destruction or complete absence of myenteric ganglion cells in lower third of esophagus.

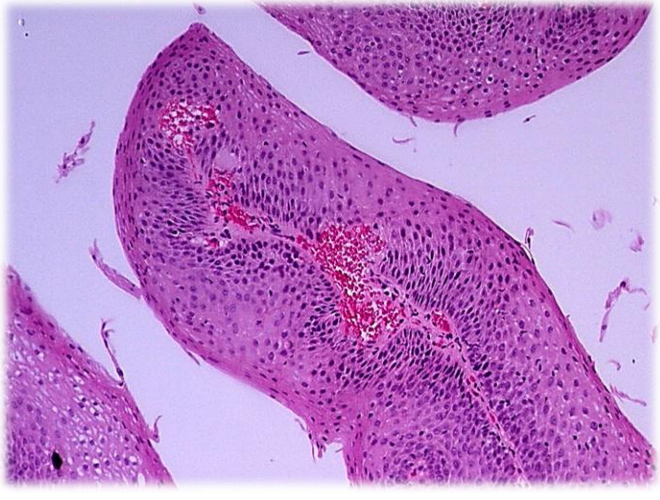
Microscopic (histologic) description:

1) absence of ganglion cells in myenteric plexus.
2) replacement of nerves by collagen.
3) muscular hypertrophy.

Benign esophageal tumors

1. Squamous papilloma of the esophagus.
2. Leiomyoma.





Squamous Cell Carcinoma

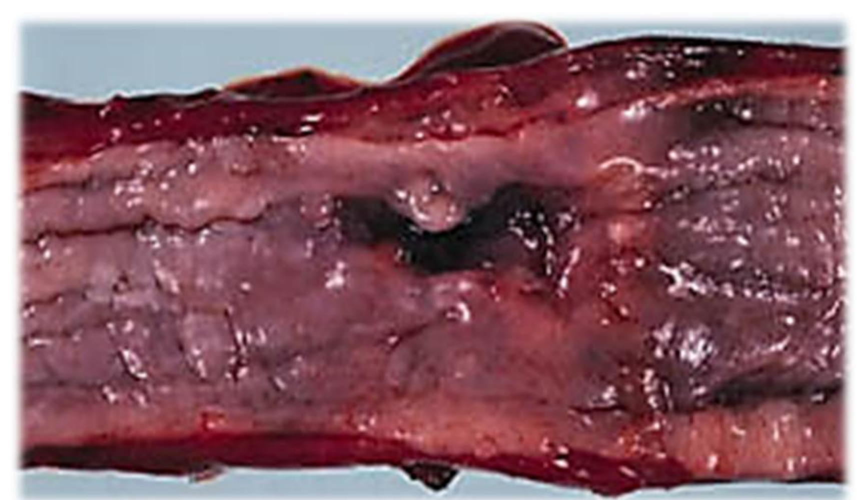
- more frequently in men over 50 years of age.
- Smoking and alcohol are two important risk factors.
- most common in the middle and lower thirds.

gross:

1. ***Cake-like exophytic mass.***



2. ***Irregular ulcer***.



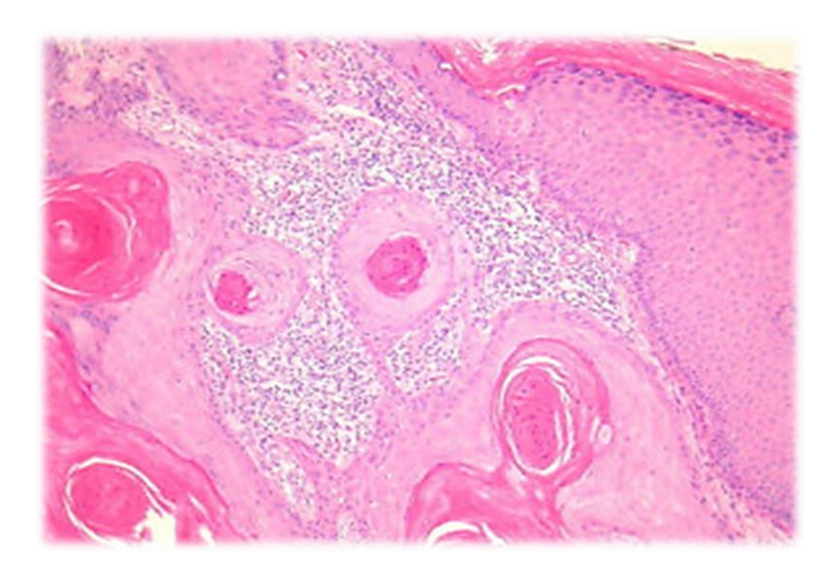
histopathology:

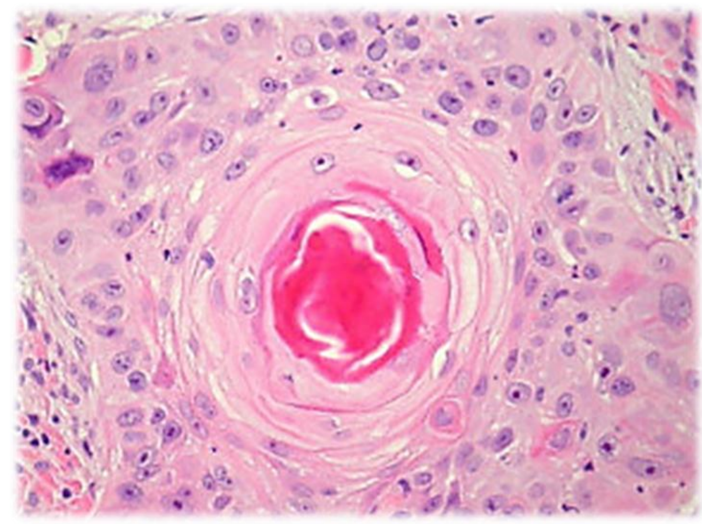
1. Well differentiated SCC, Grade I.
2. moderately differentiated SCC, Grade II.
3. poorly differentiated SCC, Grade III.

Grading of SCC depends on Characteristics of squamous epithelium (keratinization).

Well differentiated SCC, Grade I:

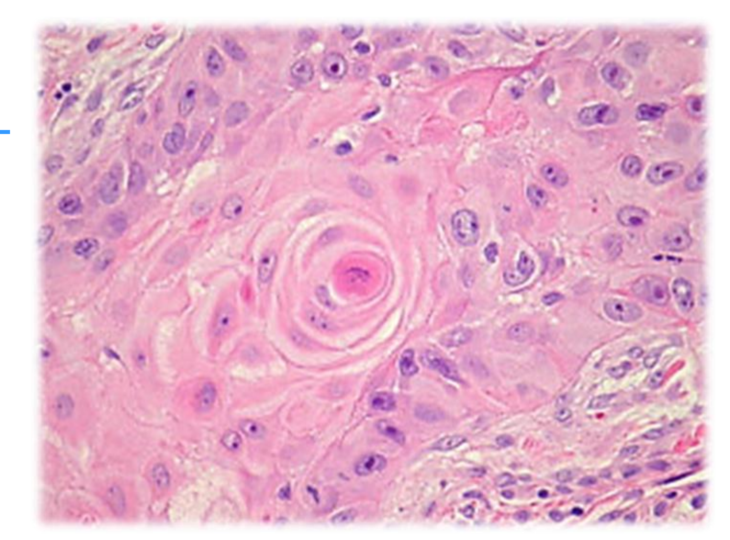
Extensive keratinization (multiple keratin pearls).





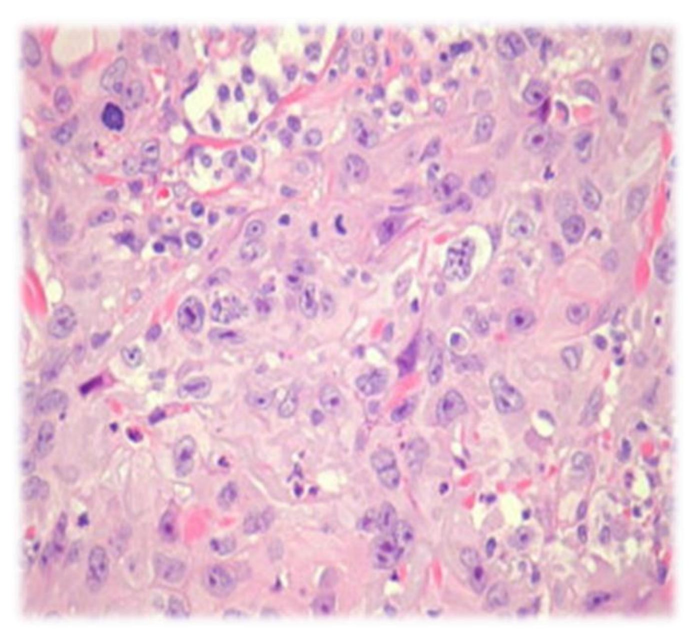
moderately differentiated SCC, Grade II:

Moderate keratinization.



Poorly differentiated SCC, Grade III:

Scant keratinization.



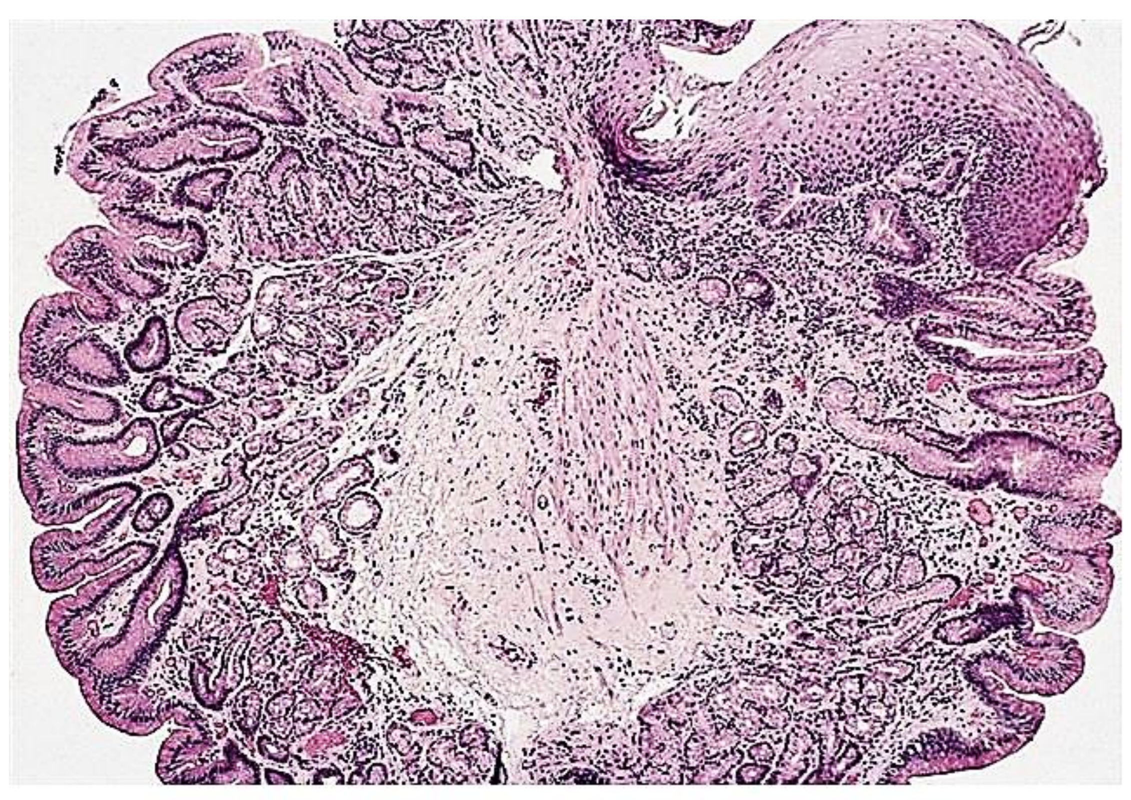
Adenocarcinoma

Adenocarcinoma of the esophagus can arise:

1. from Barrett's metaplastic mucosa .
2. from a focus of heterotopic gastric mucosa .
3. from esophageal glands .
4. Adenocarcinomas make up about 10% of esophageal cancers.
5. A very small proportion of primary esophageal adenocarcinomas have signet ring cell features; in these cases, esophageal extension of a gastric carcinoma should be ruled out.

heterotopic (ectopic) gastric mucosa

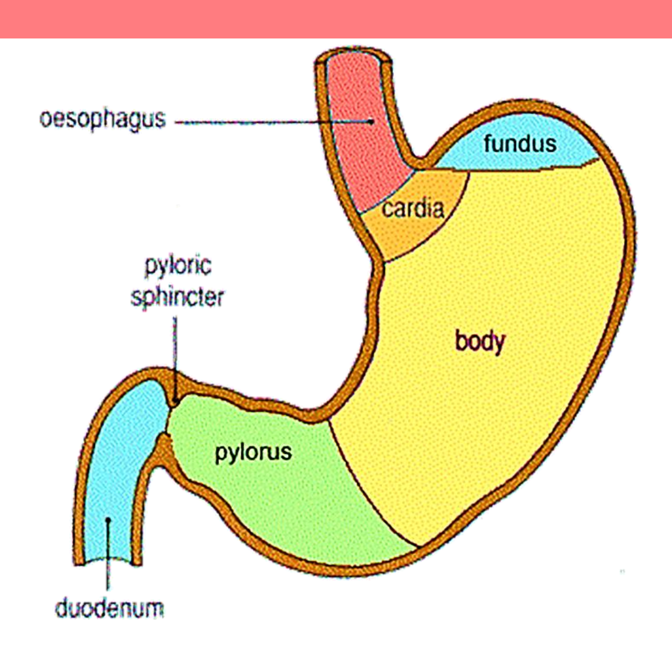
- Called (inlet patch).
- postcricoid region.
- **Complications:** ulceration, bleeding, stricture or perforation from acid secretion; rarely adenocarcinoma
- Usually cardiac fundic glands with parietal and chief cells, often extensive inflammation causing reactive changes May ulceration.



ESOPHAGEAL INLET PATCH
Mucosal biopsy showing antral type mucosa and a small fragment of squamous epithelium.

Stomach

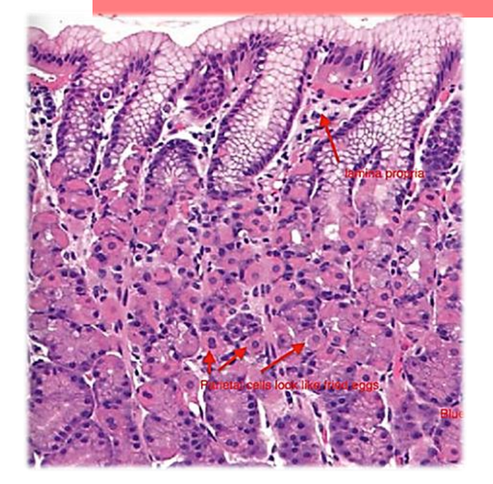
normal histology:

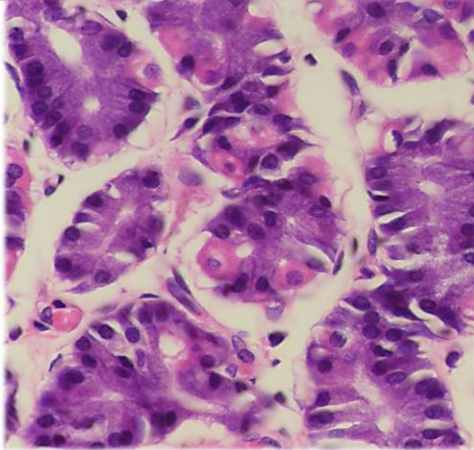


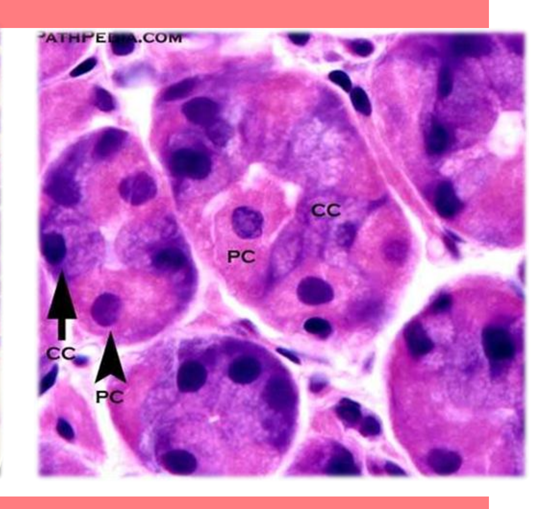
Cardia:



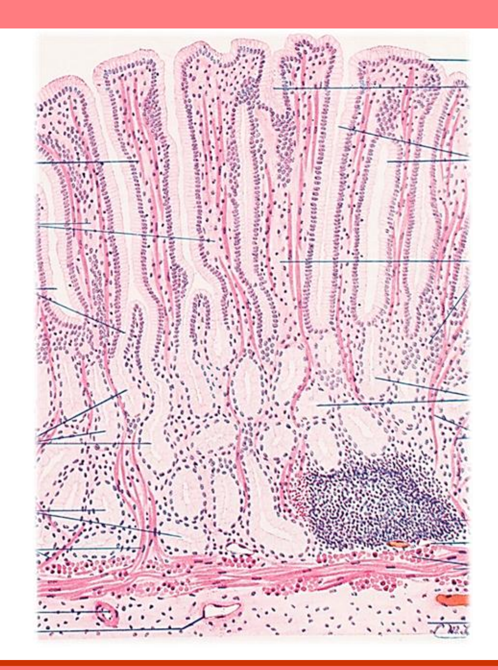
fundus and Body:







antrum and pylorus:



Gastritis

Erosive (acute hemorrhagic) gastritis:

- **Erosion:** loss of superficial epithelium above muscularis mucosa, accompanied by hemorrhage.

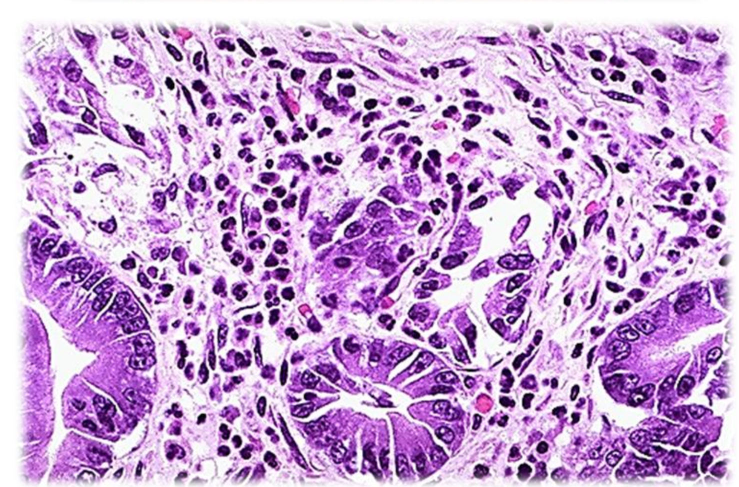
Etiology:

1. NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin).
2. alcohol use.
3. heavy smoking.
4. Chemotherapy.
5. bile reflux.
6. Uremia.
7. systemic infections (Salmonella).
8. severe stress (trauma, burns, surgery).
9. Ischemia and shock.



Gross:

- acute gastritis with a diffusely hyperemic gastric mucosa.

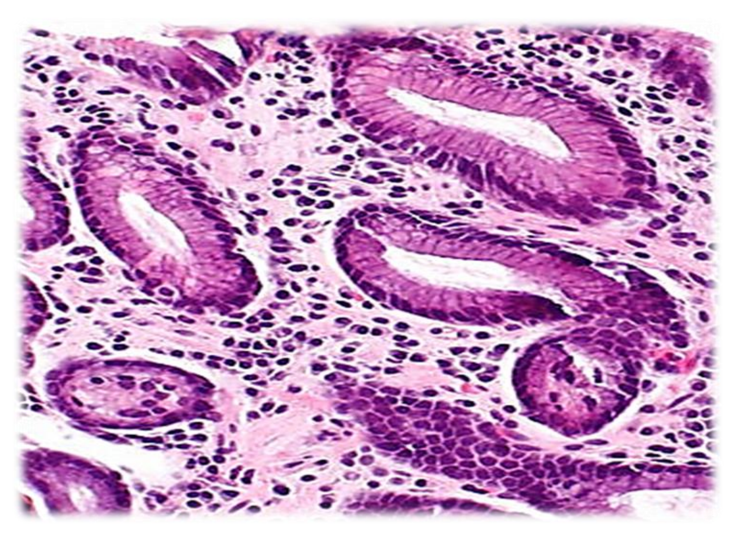


Microscopic:

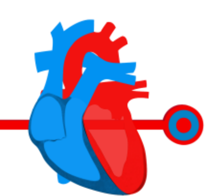
- **acute gastritis:** gastric mucosa shows infiltration by neutrophils.
  1. **Mild:** intact epithelium, scattered neutrophils.
  2. **Moderate / severe:** loss of superficial epithelium, hemorrhage and variable acute inflammatory infiltrate.

Autoimmune gastritis

- Also called type A gastritis, < 10% of cases of chronic gastritis.
- with other autoimmune diseases (Hashimotos thyroiditis) but NOT with Helicobacter pylori gastritis.
- with hypochlorhydria or achlorhydria (due to severe parietal cell loss), high serum gastrin levels.
- 90% have anti-parietal cell antibodies.
- 60% have anti-intrinsic factor antibodies.
- Occasionally leads to pernicious anemia (due to loss of intrinsic factor).
- Glandular atrophy in **gastric body (loss of patietal cells).**
- diffuse lymphoplasmacytic infiltrates within lamina propria.
- Often extensive intestinal, antral or pancreatic metaplasia.
- **No / rare H. pylori.**







Cross:

gastric hemorrhage: "erosions" superficial mucosa is eroded (gastric mucosal injury without significant inflammation).

Etiologies:

1. Alcohol.
2. drugs such as NSAIDS.
3. Stress.
4. Uremia.
5. bile reflux.
6. portal hypertension.
7. Radiation.



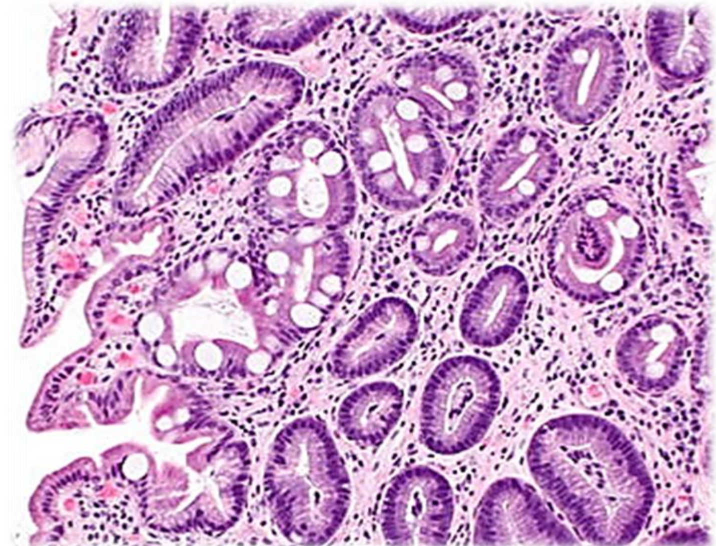
8. Chemotherapy.

nonspecific chronic gastritis (Atrophic gastritis)

- Chronic mucosal inflammatory changes leading to mucosal atrophy and epithelial metaplasia.
- Most cases are type B or non-autoimmune gastritis.
- Associated with chronic Helicobacter pylori infection, toxins (alcohol, tobacco), reflux of bilious duodenal secretions.

Histology:

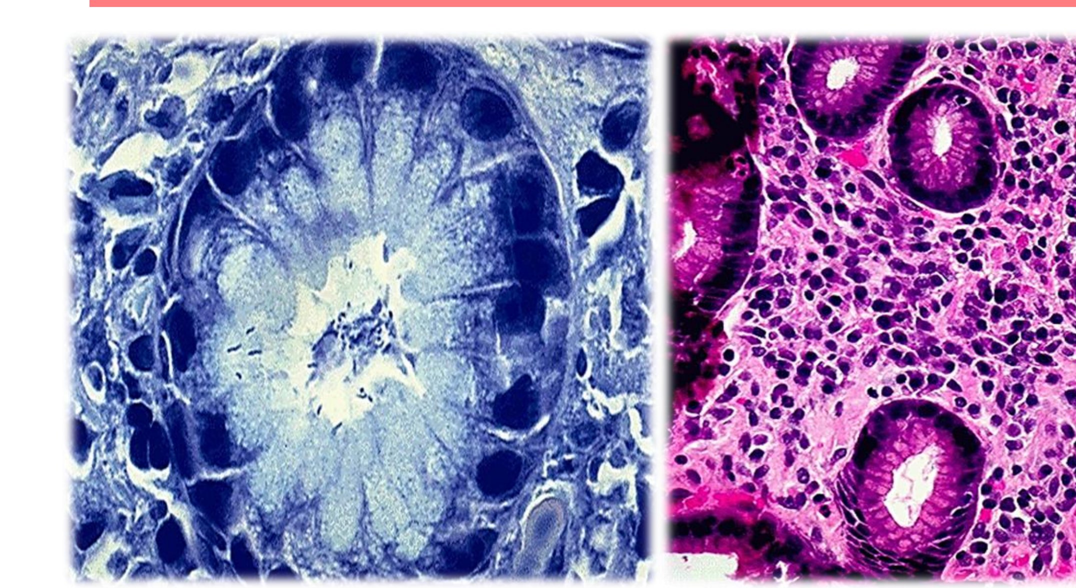
1. Plasma cells, lymphocytes.
2. occasional lymphoid follicles.
3. Intestinal metaplasia.
4. Risk cancer.



Helicobacter pylori gastritis

- Bacteria is curved, spirochete-like, in superficial mucus layer.
- chronic inflammatory infiltrate with germinal centers (follicular gastritis) and plasma cells in lamina propria.
- Active inflammation if neutrophils in glandular or surface epithelial layer, presence of active inflammation after therapy is sign of treatment failure.
- Usually not seen in areas of intestinal metaplasia.

Histology:



Stomach Carcinoma

General:

- **Clinical features**
- Usually asymptomatic until late.
- Symptoms: weight loss, abdominal pain, nausea, vomiting.
- Metastases to supraclavicular nodes (Virchow's node) may be first clinical manifestation.

Types:

- **Intestinal type :** majority, arise from intestinal metaplasia, resembles colon carcinoma.
- **Diffuse:** arise directly from gastric epithelium, poorer prognosis.

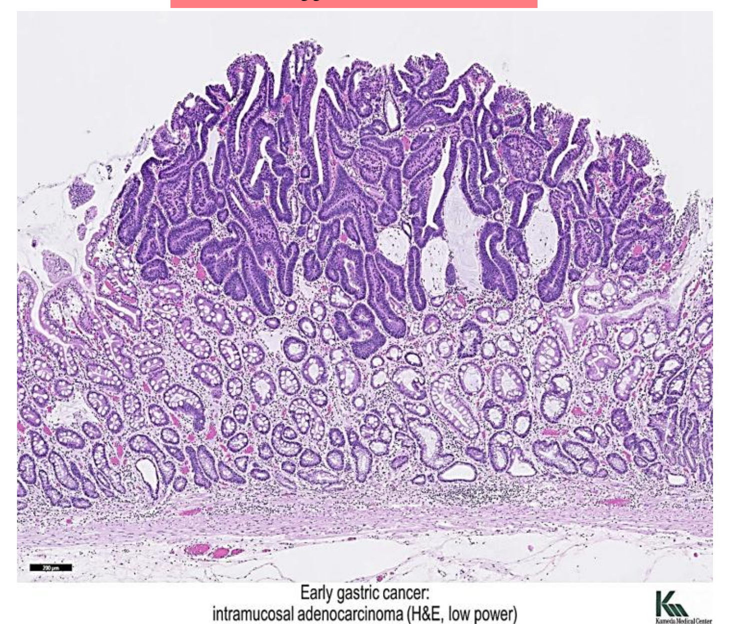
WHO classification:

1. Tubular adenocarcinoma.
2. Papillary adenocarcinoma.
3. Mucinous adenocarcinoma.
4. Poorly carcinomas, including signet ring cell carcinoma

Adenocarcinoma "intestinal type"

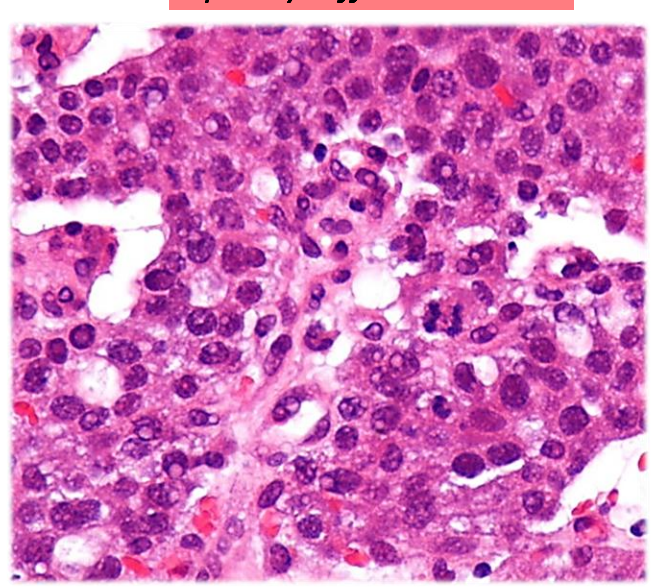
- Neoplastic glands resembling colonic adenocarcinoma.
- **Well differentiated**: distorted glands, tubular formations.
- **Poorly differentiated**: solid building (rare glands).

well differentiated:



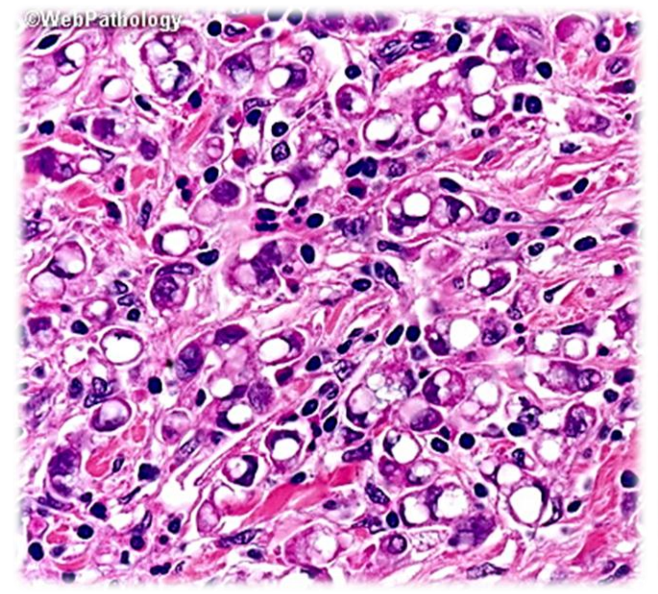
Early gastric cancer:
intramucosal adenocarcinoma (H&E, low power)

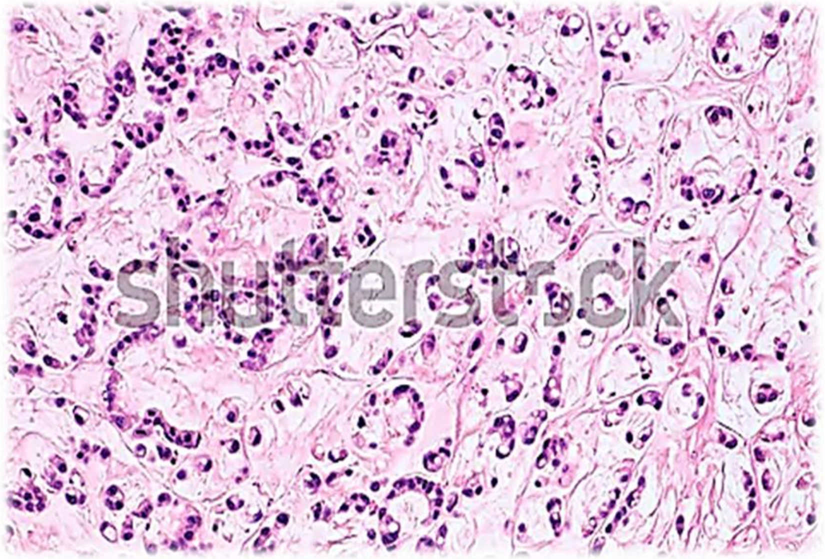
poorly differentiated:



Diffuse type

- Infiltrative growth of poorly differentiated discohesive malignant cells
- Also called linitis plastica or signet ring cell adenocarcinoma.
- More common in young.
- Gastric-type mucus cells, usually do NOT form glands, infiltrate as individual cells or small clusters.
- Intestinal metaplasia usually not present.
- Numerous signet ring cells seen (mucin pushes nucleus to periphery).





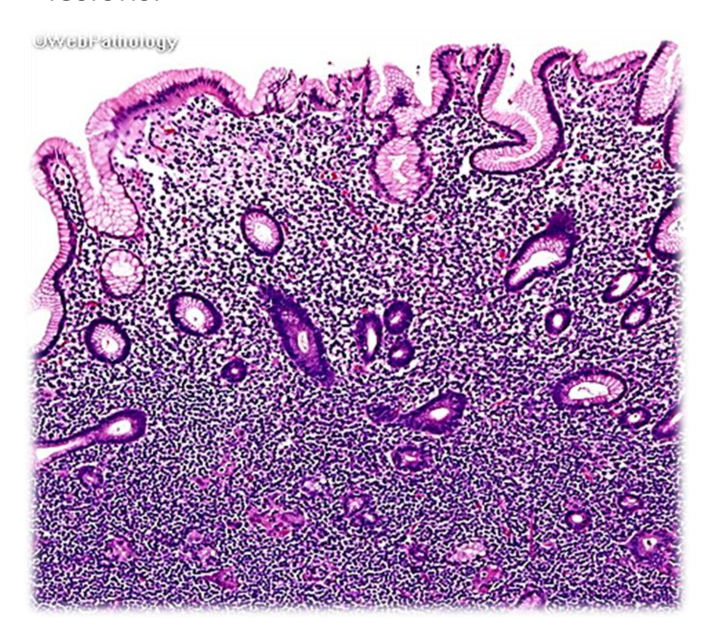
Stomach Lymphoma

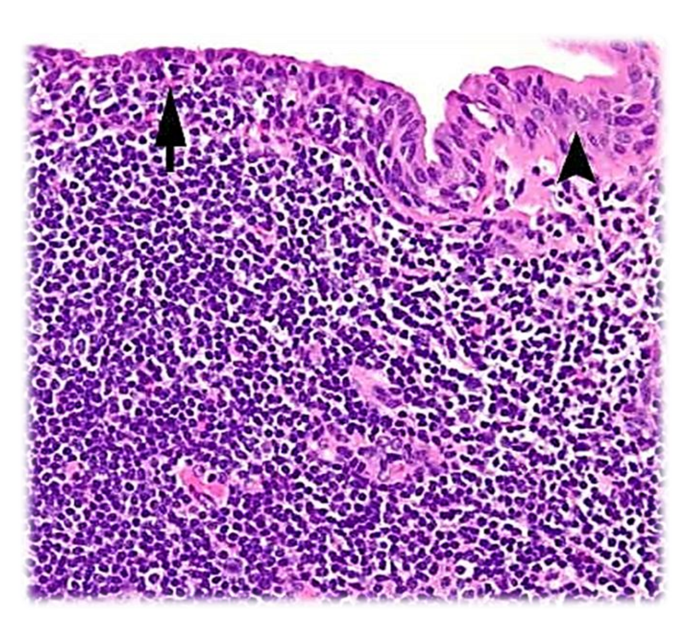
Mucosal associated lymphoid tissue (MALT lymphoma):

- An extranodal lymphoma affected lymphoid tissue in mucosa and submucosa (GI Tract, Respiratory Tract..).
- Belong to B – Cell non Hodgkin lymphoma.
- Develops in background of H. pylori infection

Histology:

Dense, monotonous infiltration of small lymphocytes with features of Lymphoepithelial lesions.





Miscellanies

1. Hyperplastic polyp.
2. Tubular Adenoma.
3. Villous Adenoma.
4. GIST (Gastrointestinal stromal Tumor).

GIST (Gastrointestinal stromal Tumor):

- Most common mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract.
- Arises from the interstitial cells of the muscularis propria.
- Most common in stomach.
- Benign/Malignant.

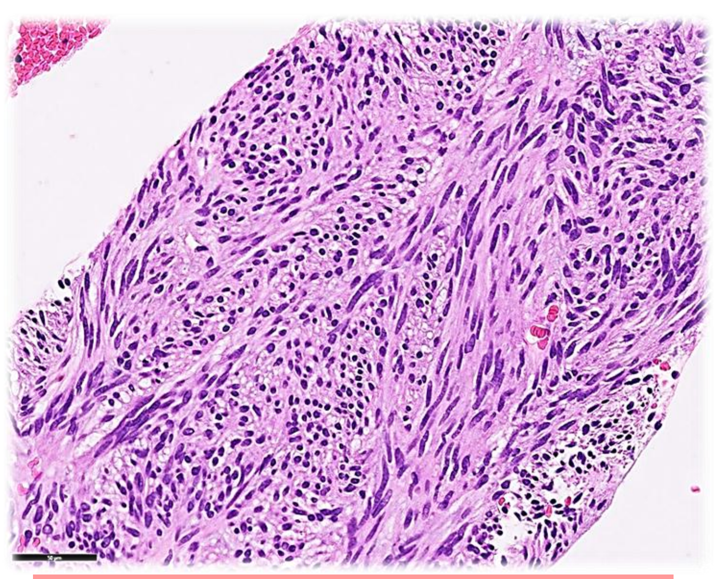
Gross:

Well circumscribed, intramural lesion, centered within the muscularis propria.

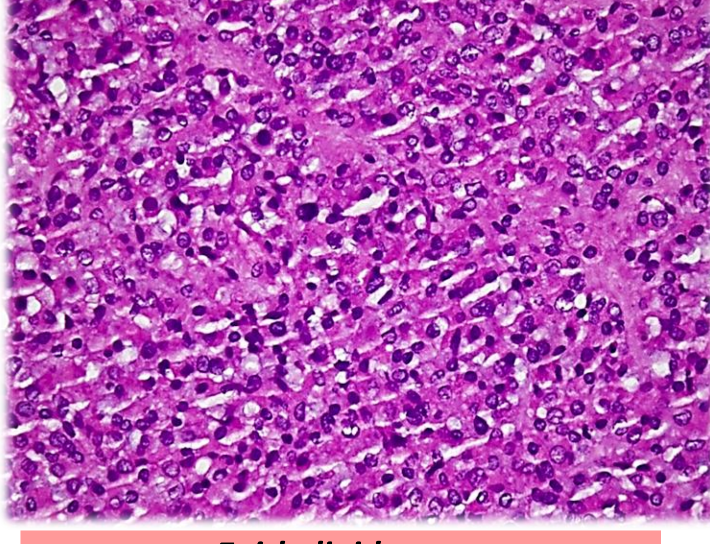


Histology:

- **morphologic types:**
  1. spindle.(%70)
  2. epithelioid.(%20)
  3. mixed (10٪).



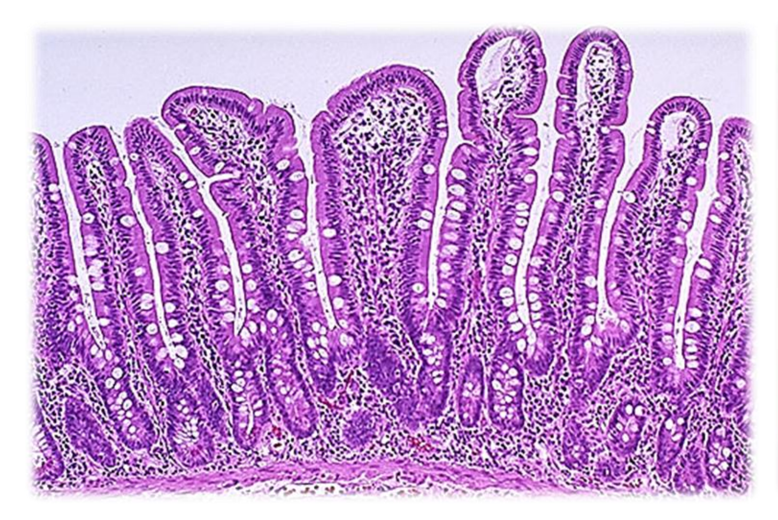
spindle type:

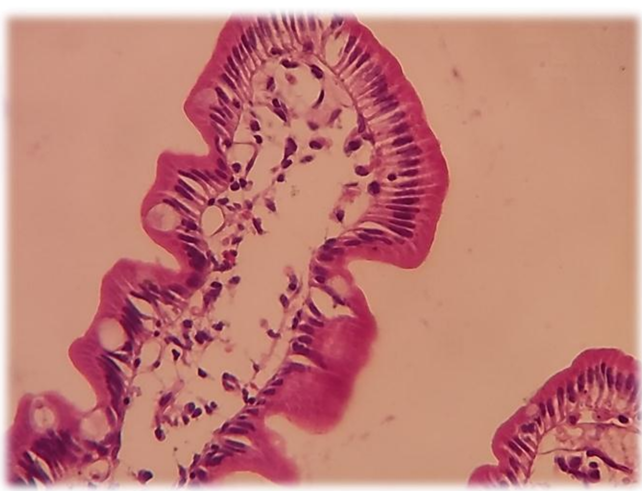


Epithelioid type:

Small intestine

normal histology:





Celiac sprue Malabsorption (Gluten sensitive enteropathy)

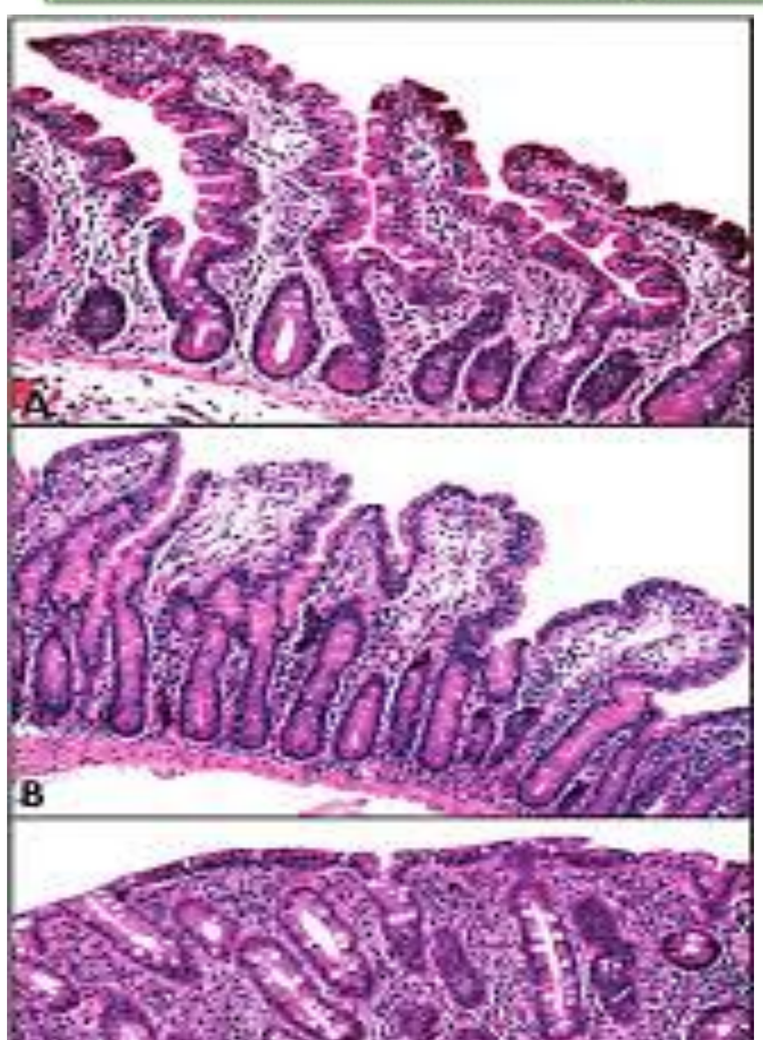
- Chronic inflammatory disorder of the small intestine characterized by malabsorption after ingestion of gluten in individuals with a certain genetic background.
- Major cause of malabsorption.
- **Laboratory: elevated *Ttga* .**

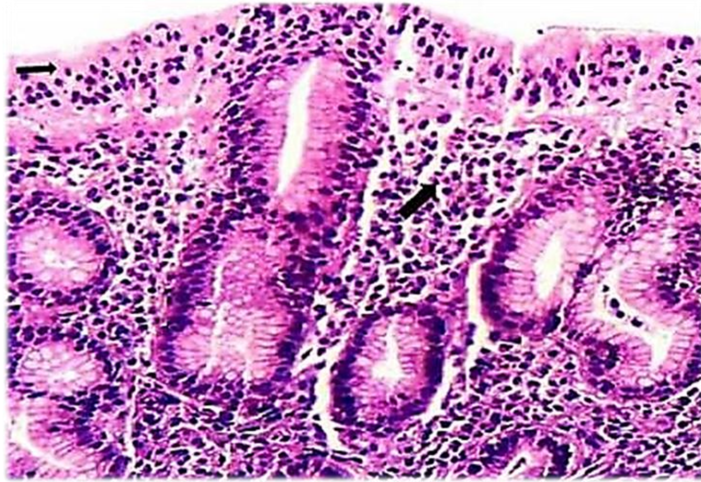
Histology:

1. **Increased intraepithelial T lymphocytes (IEL)**: "lymphocytosis"
2. **Crypt hyperplasia**: regenerative epithelial presence of more than 1 mitosis per crypt
3. **Villous atrophy**: decrease in villous height, alteration of normal crypt/villous ratio (3:1) until total disappearance of villi.

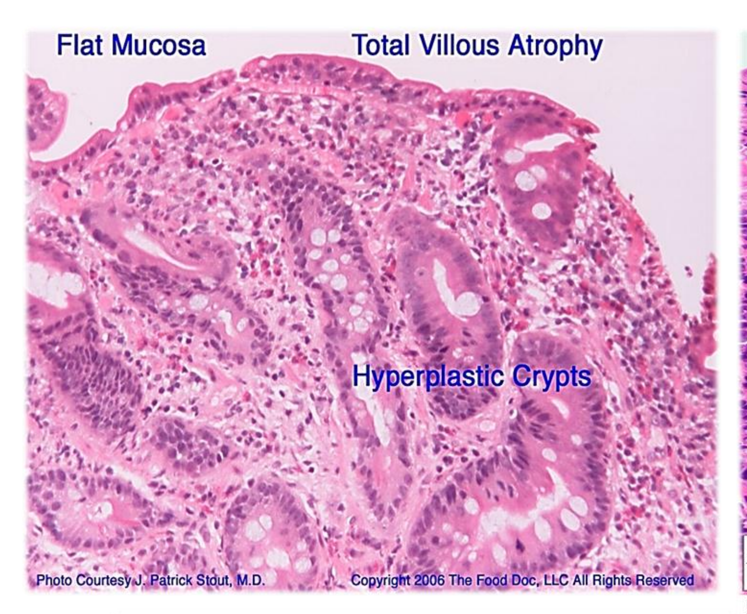
Marsh type		IEL/100 enterocytes - duodenum	Crypt hyperplasia	Villi
0		30 >	Normal	Normal
1		30 <	Normal	Normal
2		30 <	Increased	Normal
3a		30 <	Increased	Mild atrophy
3b		30 <	Increased	Marked atrophy
3c		30 <	Increased	Complete atrophy

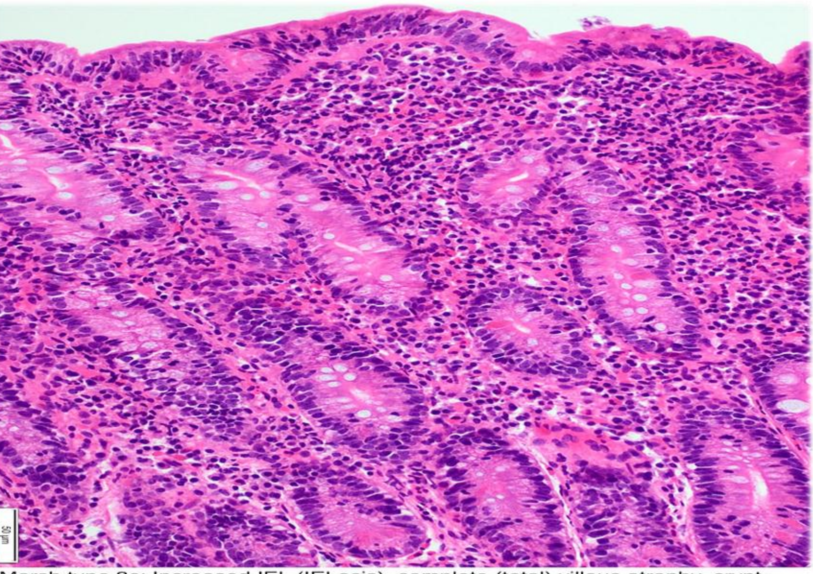
Marsh grade	
0	Normal mucosa
1	Increased number of intraepithelial lymphocytes, usually exceeding 20 per 100 enterocytes
2	Proliferation of the crypts of liberkuhn
3	Variable villous atrophy
3a	Partial villous atrophy
3b	Subtotal villous atrophy
3c	Total villous atrophy
4	Hypoplasia of the small bowel architecture



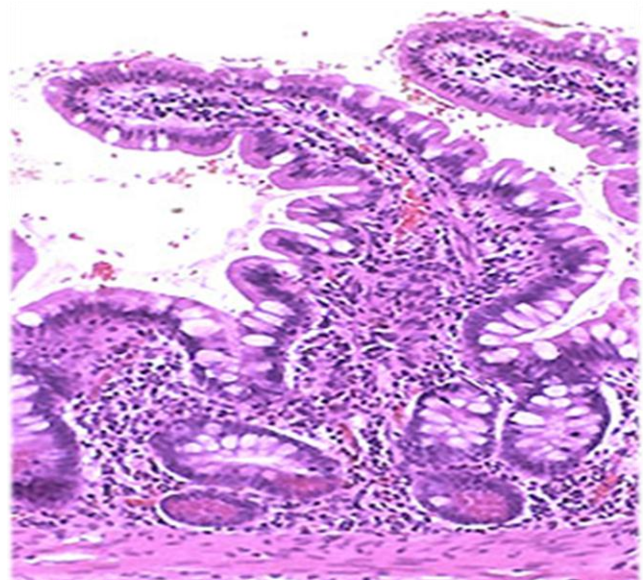


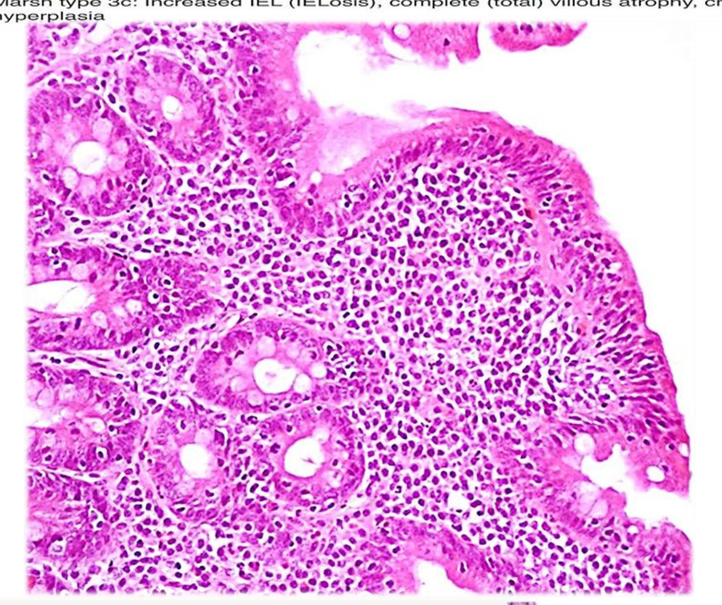


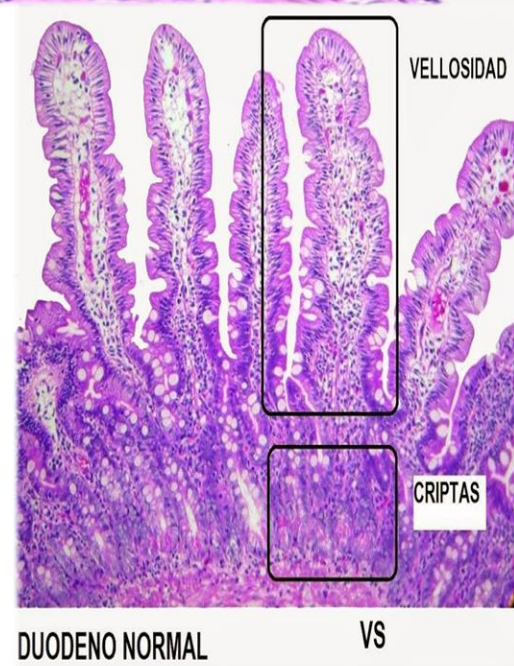




Marsh type 3c: Increased IEL (IELosis), complete (total) villous atrophy, crypt hyperplasia









Inflammatory Bowel Disease

1. Crohn's disease.
2. Ulcerative colitis

Crohn's disease:

- Relapsing, discontinuous, transmural granulomatous disease from oral cavity to anus, usually involves small intestine and colon.
- Also called terminal ileitis, granulomatous colitis.
- Small bowel only (particularly terminal ileum) in 40%, colon only in 30%
- Rarely other sites in GI tract.

Gross description:

1. aphthous mucosal ulcers.
2. serpentine linear ulcers.
3. cobblestone appearance.
4. Skip areas.



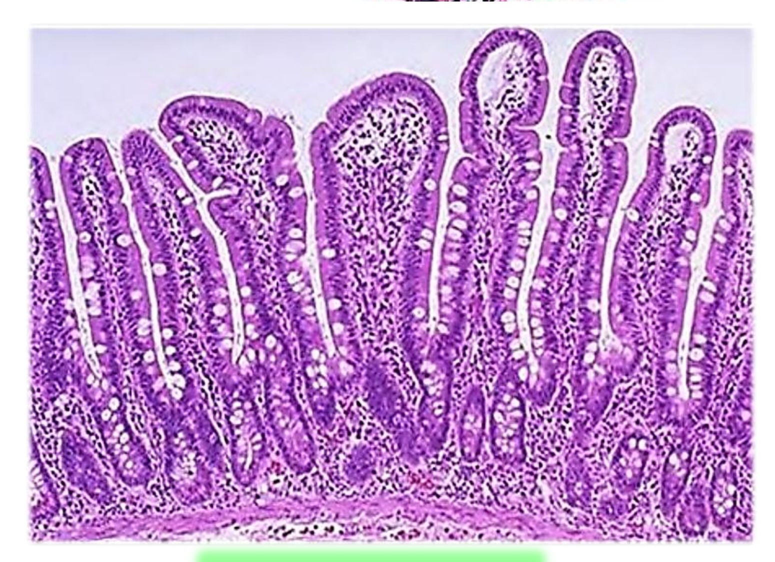


Histology:

- transmural involvement of bowel by an inflammatory cells (lymphocytes, plasma cells and **epithelioid macrophages**).
- Focal Lesion.
- with mucosal ulceration.
- Non-caseating granulomas.(%60) .
- fissuring.(%30).
- Fistulas.
- Stricture

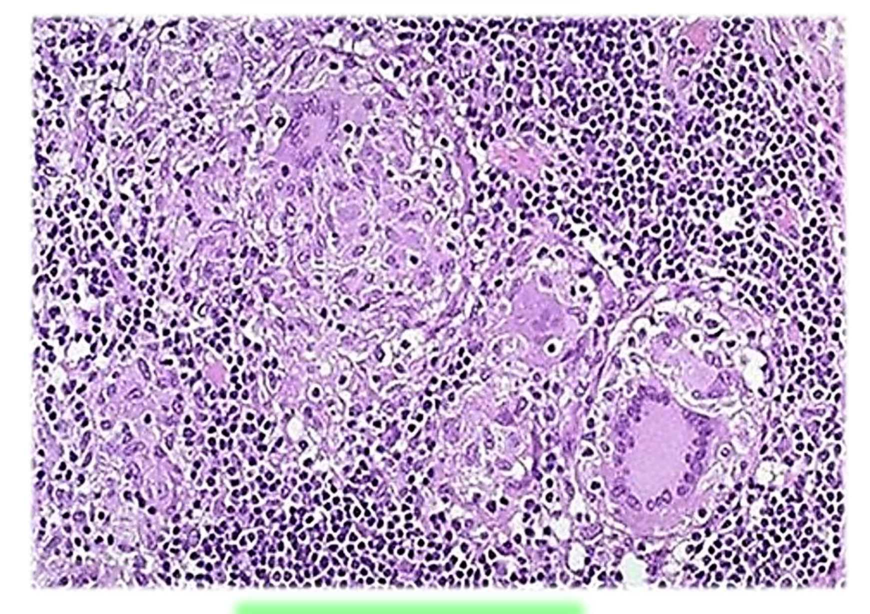






Normal SB histology

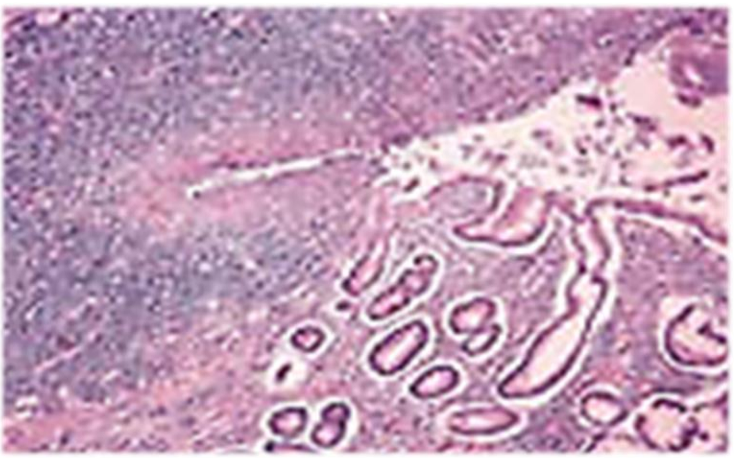




Crohn,s disease

Histology:

Crohn's disease: showing marked inflammatory changes and the formation of a fissure.



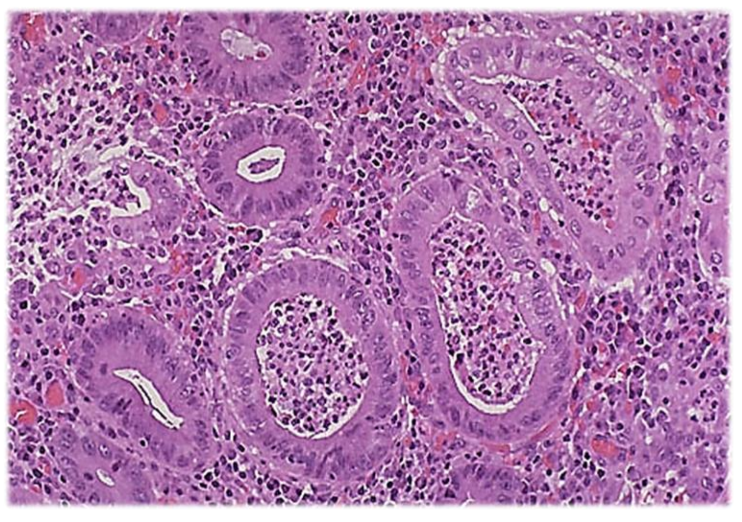
Ulcerative colitis

Gross:

- mucosal surface of the bowel is **wet** and glaring from blood and mucus.
- petechial **hemorrhages** are often seen .
- Various-sized **ulcers** of irregular configuration.



1. One of two types of inflammatory bowel disease.
2. Almost always rectal involvement with continuous proximal involvement; no skip lesions .
3. limited to colon.
4. no deep fissures.
5. no transmural involvement (only mucosa and submucosa).
6. No granulomas
   - affects mucosa and submucosa.
   - Diffuse (not focal) chronic inflammatory infiltrate in lamina propria.
   - crypt abscesses (neutrophils in glandular lumen) and Cryptitis.
   - reduced intraepithelial mucin.
   - No granuloma.





انتهت المحاضرة :)

دون ملاحظاتك:

....

....

....

....

....

....

....

....

....

....

....

....

....

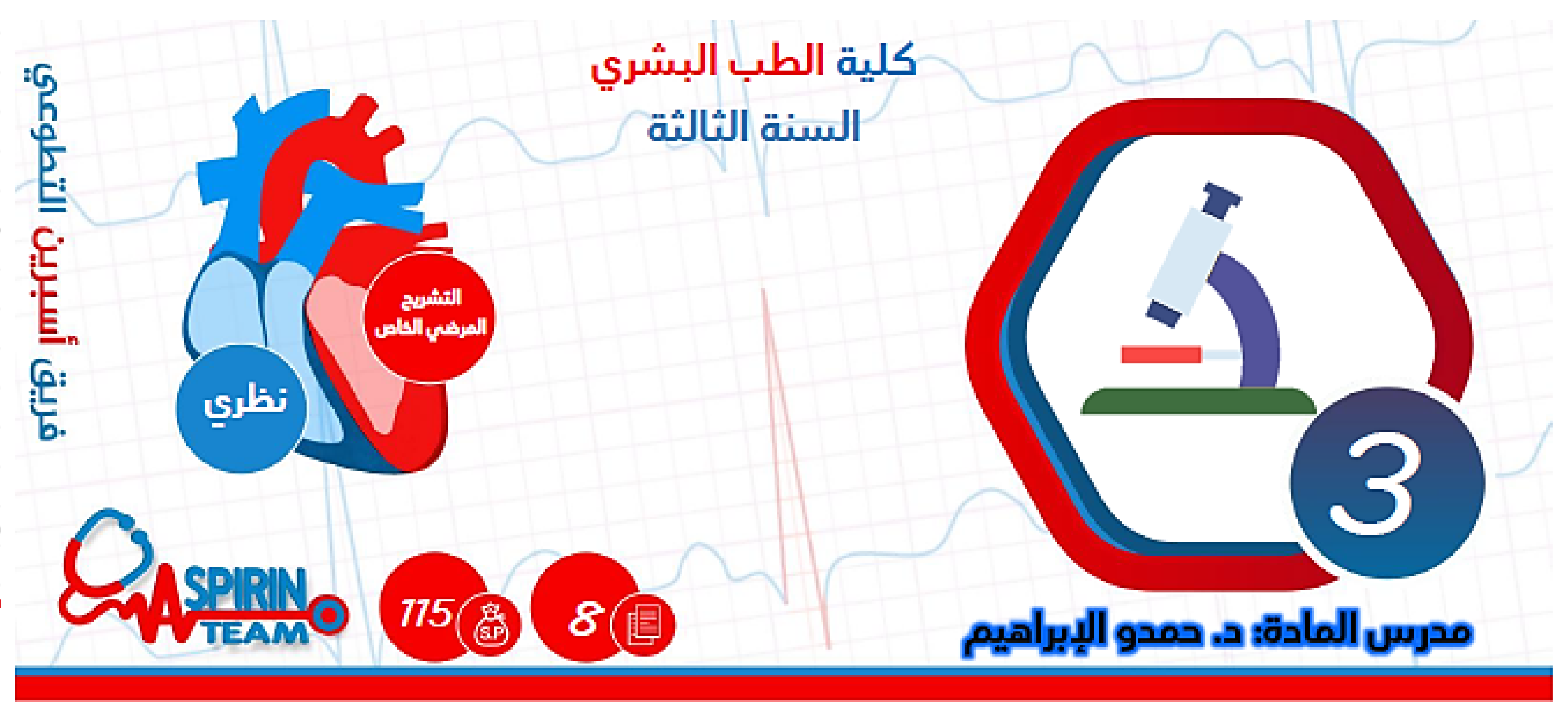
....

....

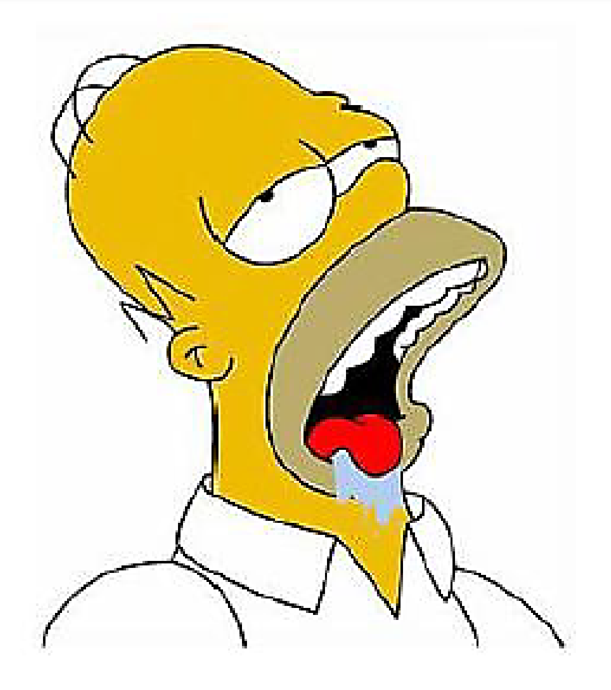
....

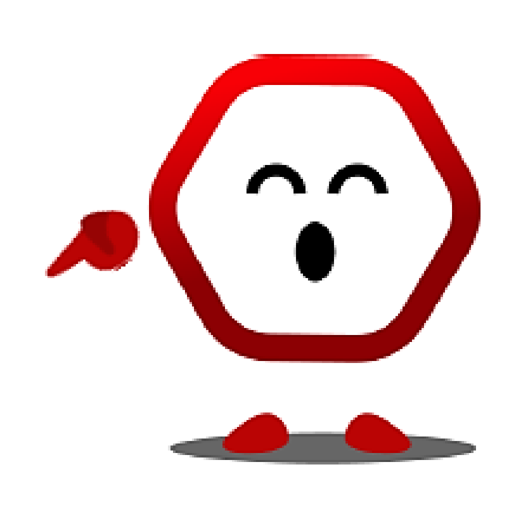
....

....

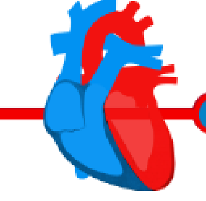


فهرس المحاضرة









لمحة تشريحية ونسيجية للغدد اللعابية Salivary Glands

- تتألف من:
  - الغدد اللعابية الكبرى Major S.G
  - الغدد اللعابية الصغرى Minor S.G

تفرز مجتمعة حوالي 500-1500 ml يومياً

الغدد اللعابية الكبرى

عبارة عن 3 أزواج من الغدد تصب مفرزاتها بأقنية تنتهي في جوف الفم

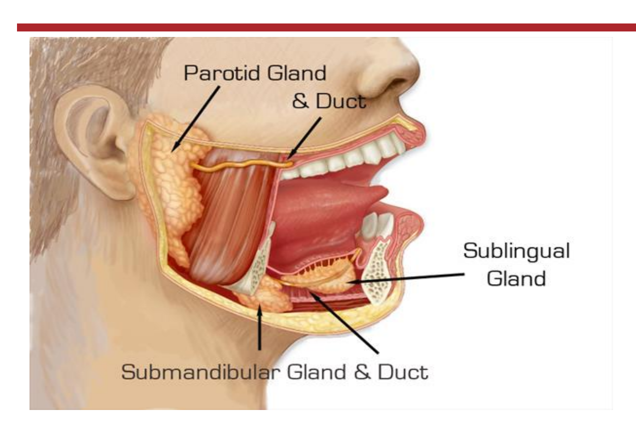
الغدة النكفية Parotid Gland

- غدة **مصلية صرفه** تقع في منطقة الخد أسفل وأمام الأذن وهي أكبر الغدد اللعابية حجماً ولكن إفرازاتها تشكل **25٪ فقط** من الإفراز اللعابي، المفرز المصلي أقل كثافة ولزوجة (أقرب للمائي).
- تصب في الفم مقابل الرحى الأولى العلوية عبر قناة **ستنيون أو ستينسون** Stenon or Stenson، ولهذه الفوهة أهمية تشخيصية كبيرة في سياق الأمراض التي تصيب النكفة.

الغدة تحت الفك Submandibular Gland

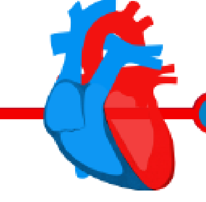
- غدة **مختلطة** مصلية مخاطية (يغلب فيها الإفراز المخاطي)، وهي **ثاني أكبر الغدد اللعابية** لكنها تفرز **60٪** من اللعاب.
- تتوضع هذه الغدة ضمن **الوجه الداخلي** للفك السفلي وتحته، ويكون إفراغها عبر **قناة وارطون Wharton duct** التي تنفتح تحت اللسان.

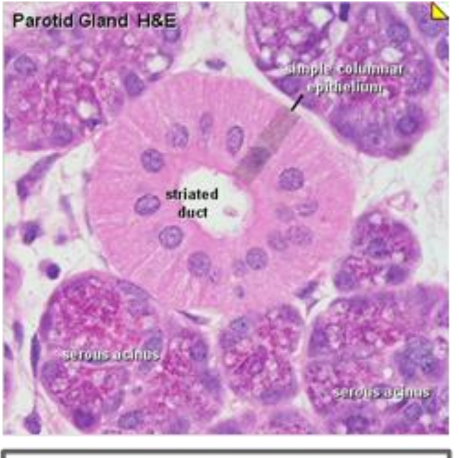
الغدة تحت اللسان Sublingual Gland



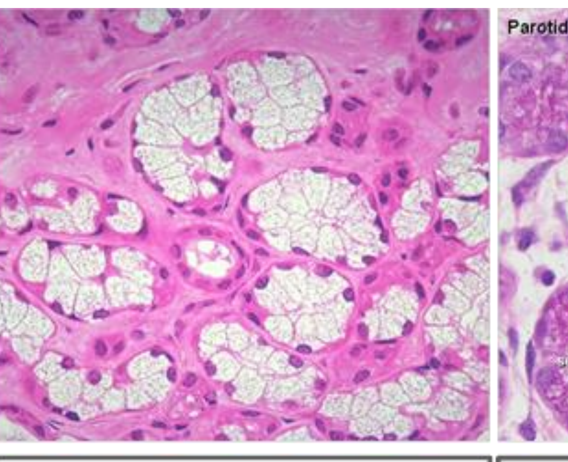
- غدة **مخاطية صرفة** وهي أصغر الغدد الكبرى، تفرز **5٪** فقط من اللعاب.
- تتوضع **تحت اللسان مباشرة** ويكون إفراغها عبر **عدة أقنية صغيرة جداً** يصل عددها إلى **20-30** قناة وتنفتح هذه الأقنية تحت اللسان.



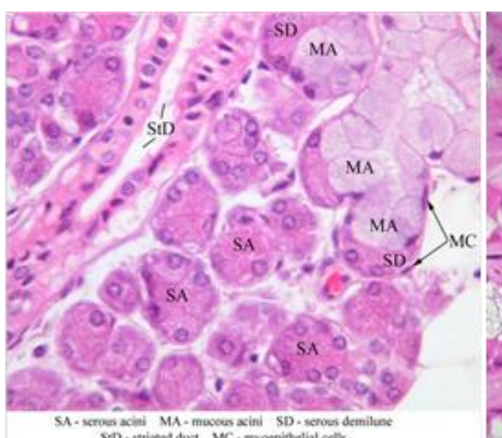




منظر نسيجي للغدة النكفية التي تتألف بشكل كامل من عنبات غدية مصلية مفرزة مع اقنية لعابية مفرغة



منظر نسيجي للغدة تحت اللسان التي تتألف بشكل كامل من عنبات غدية مخاطية مفرزة مع أقنية لعابية مفرغة



منظر نسيجي للغدة تحت الفك التي تتألف من عنبات غدية مختلطة مصلية ومخاطية مفرزة مع أقنية لعابية مفرغة.

الغدد اللعابية الصغرى

- يتراوح عددها من 600-1000 غدة صغيرة وتقسم إلى:

<u>الحنكية palatal</u> و <u>الخدية buccal</u> و <u>الشفوية labial</u> و <u>اللسانية lingual</u>.

آفات الغدد اللعابية

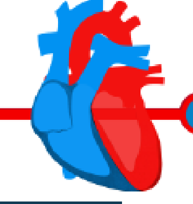
سنقوم بعرض المواضيع التي سنتحدث عنها، وسنفصل فيها في ضمن المحاضرة

- <u>الأمراض التطورية Developmental Disease.</u>
- <u>الأمراض الانتانية Infectious Diseases.</u>

  <u>الانتانات الجرثومية Bacterial sialadenitis</u>

  <u>الانتانات الفيروسية Viral sialadenitis كالنكاف Mumps</u>
- <u>التحصي اللعابي Sialolithiasis.</u>
- <u>القيلة المخاطية Mucocele والكيسة المخاطية Mucous Cyst.</u>
- <u>متلازمة جفاف الفم Xerostomia.</u>
- <u>متلازمة شوغرن Sjögren Syndrom.</u>
- <u>الحؤول اللعابي النخري Necrotizing Sialometaplasia.</u>
- <u>أورام الغدد اللعابية السليمة Benign Tumors Of SG.</u>
- <u>أورام الغدد اللعابية الخبيثة Malignant Tumors Of SG.</u>





أولاً: الأمراض التطورية Developmental Disease

- تحدث اثناء التشكل الجنيني للغدد وأهمها:

A. الهجرة Aberrancy: وجود غدد لعابية **طبيعية*** هاجرة في غير مكانها الطبيعي، حيث تقوم بإفراز اللعاب بشكل طبيعي.

B. الرتق Atresia: انسداد أو غياب خلقي لبعض **الأقنية اللعابية** أو كلها.

C. عدم التصنع Aplasia: غياب خلقي لبعض **الغدد اللعابية** أو كلها.

إن كلاً من الرتق وعدم التصنع فقط قد يؤديان إلى **جفاف الفم Xerostomia**، بينما لا تسبب الهجرة ذلك.

ثانياً: التهابات الغدد اللعابية

- ✓ تصاب الغدد اللعابية بالتهابات لا نوعية حادة ومزمنة وأخرى نوعية (حبيبومية مثلاً)، لكن على العموم تعد الغدد اللعابية مقاومةً للإنتان إلى حد كبير.
- ✓ العوامل الممرضة تشمل الجراثيم والفيروسات والفطور، وأيضاً الجراثيم النوعية المسببة لأمراض مثل السل والسفلس وداء الشعّيات Actinomyces.
- ✓ تصل العوامل الممرضة للغدد اللعابية بعدة طرق هي:

1. الطريق الصاعد: أي دخول العامل الممرض من خارج الغدة (أي من الفم) عبر قناة الغدة الإفراغية **وهو الغالب**.
2. الطريق النازل: عن طريق الدم واللمف من بؤرة إنتانية بعيدة.
3. الطريق المباشر: من بؤرة التهابية مجاورة.

- ✓ العامل الرئيسي المؤهب لحدوث الالتهاب هو **الركودة اللعابية** الذي يحدث لسببين:

❶ نقص الإفراز اللعابي.

❷ بطء الجريان اللعابي (إعاقة الإفراغ) يكون تالي لحدوث انسداد في القناة الإفراغية للغدة نتيجة حصاة أو رض أو الحدثية الالتهابية بحد ذاتها.

التهاب الغدد اللعابية الجرثومي Bacterial Sialadenitis

- يصيب غالباً الغدة النكفية.
- العامل المسبب: ينجم غالباً عن **المكورات العنقودية الذهبية**.


* ممكن مشاهدة غدد لعابية هاجرة في المري.

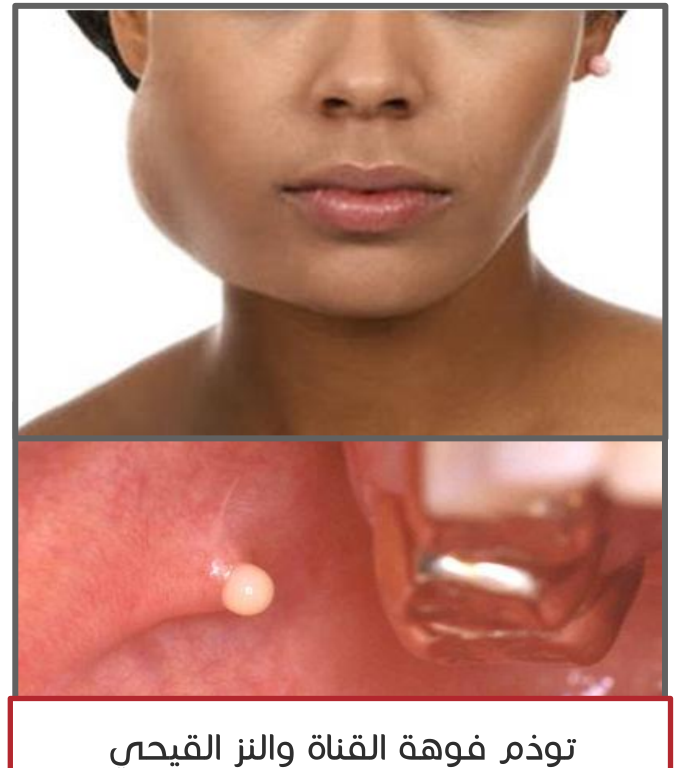
- **العوامل المؤهبة:**

1. **الركودة اللعابية** الناتجة عن تحصي القناة الإفراغية، ورم ضاغط، التهاب في القناة.
2. **بعد العمليات الجراحية**: لأسباب عديدة من بينها أدوية التخدير.
3. إعطاء الأدوية المثبطة للإفراز اللعابي **كالأتروبين** (Muscarinic antagonist).
4. أي سبب يؤدي **لجفاف الفم Xerostomia**.

- **التظاهرات السريرية:**

1) الأعراض العامة: **صداع، حمى**.
2) الأعراض الموضعية: **تورم مؤلم** بالغدة **واحمرار وحرارة** الجلد فوق الغدة.
3) **الضزز Trismus**: أي تشنج عضلات الفكين وصعوبة فتح الفم.
4) **جفاف الفم**: بالإضافة لكونه عامل مؤهب للالتهاب الجرثومي.

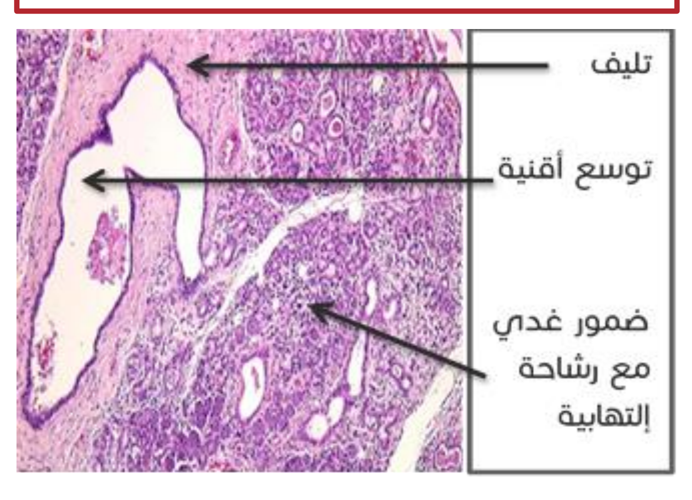
- **الفحص الفموي: تورم واحمرار** فوهة القناة مع **نز قيحي** وخاصة بعد ضغط الغدة، ويعتبر النز القيحي من العلامات النوعية للالتهاب الجرثومي.



تورم فوهة القناة والنز القيحي

- **الفحص المجهري:**

i. **رشاحة التهابية**.
ii. **ضمور وتخرب** في العنبات الغدية مع **توسع** الأقنية.
iii. **تليف** في مراحل لاحقة.



- **التدابير العلاجية:**

❶ الإماهة الجيدة.
❷ إعطاء الصادات الحيوية بعد إجراء **الزرع الجرثومي**.
❸ التفجير الجراحي للخراجات عند الضرورة.
❹ إزالة الحصاة في حال وجودها.

- **الاختلاطات: انسداد تنفسي، خمج الدم، التهاب عظم ونقي**.

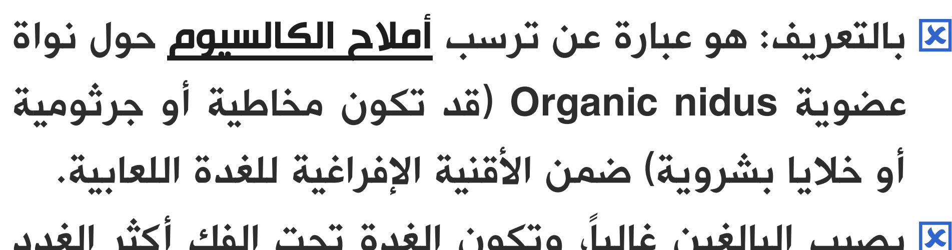
التهاب الغدد اللعابية الفيروسي Viral Sialadenitis

-النكاف (أبو كعب) Mumps-

- التهاب غدة **نكفية حاد** بالفيروسات نظيرة المخاطية (المخاطانية) **Paramyxovirus** ويأتي في مقدمتها فيروس النكاف Mumps (ونتذكر أنه نمطه الوراثي **RNA**).
- تحدث الإصابة وبائياً في فصلي **الشتاء والربيع**.
- ويصيب **غالباً الأطفال**، وقد يصيب أحياناً **البالغين (غير الممنعين)**.
- وقد تكون الإصابة **أحادية أو ثنائية الجانب**.
- طرق العدوى:
  1. اللعاب المحمول بالهواء (السعال والعطاس).
  2. ملامسة اللعاب (تقبيل، مشاركة أدوات طعامه وشرابه وملامسة حاجياته...).
- التظاهرات السريرية:
  - ❶ **فترة الحضانة**: 2-3 أسبوع.
  - ❷ **ألم وتورم** في الغدة النكفية يستمر 3-7 أيام تقريباً.
  - ❸ احمرار وتوذم في حليمة فوهة الغدة النكفية داخل الفم (لا نزّ قيحي!!).
  - ❹ أحياناً ألم وإقياء عند المضغ.
  - ❺ أعراض عامة: (حمى معتدلة، نقص شهية، صداع).
- الاختلاطات:
  - **التهاب الخصيتين Orchitis**: يكون الخطر أكبر في إصابات البالغين، وفي **20%** من الحالات يؤدي ذلك إلى ضمور خصوي وعقم دائم.
  - **التهاب المبيض Oophoritis**.
  - **التهاب البنكرياس Pancreatitis**: يتظاهر بألم بطن وغثيان وإقياء.
  - **التهاب العضلة القلبية Myocarditis**.
  - **التهاب سحايا ودماغ Meningoencephalitis**.
  - **الصمم العصبي Deafness**: يعتبر النكاف من أشيع أسباب الصمم العصبي.

- **المعالجة**: تتركز على إعطاء **السوائل** خوفاً من التجفاف، بالإضافة إلى **الفيتامينات والراحة**، كما يمكن إعطاء الصادات **للوقاية** من الإنتان الثانوي.
- **الوقاية**: يعطي المرض **مناعة دائمة بعد الشفاء**، ويتوفر **لقاح** للفيروس.

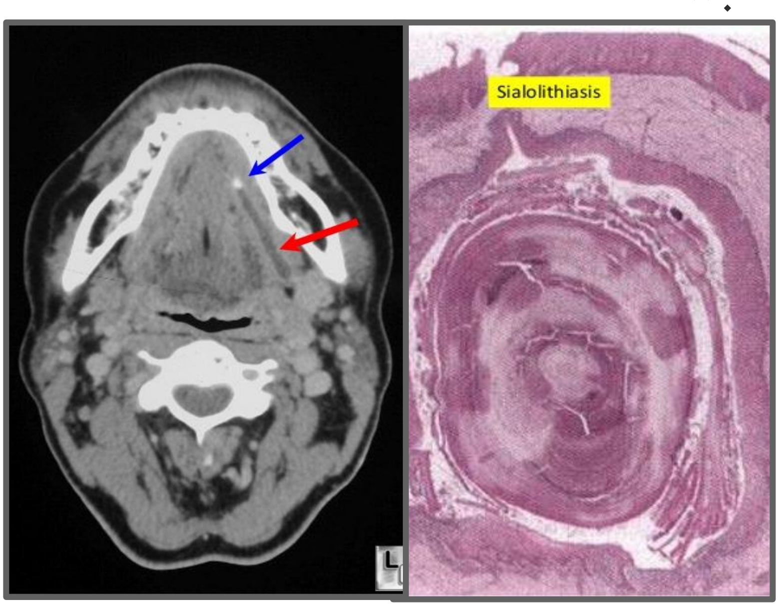
ثالثاً: التحصي اللعابي Sialolithasis



- بالتعريف: هو عبارة عن ترسب **أملاح الكالسيوم** حول نواة عضوية Organic nidus (قد تكون مخاطية أو جرثومية أو خلايا بشروية) ضمن الأقنية الإفراغية للغدة اللعابية.
- يصيب البالغين غالباً، وتكون الغدة تحت الفك أكثر الغدد اللعابية إصابة بالتحصي اللعابي لعدة أسباب:
  1. طول وتعرج قناتها.
  2. تضيق فوهتها المفرغة.
  3. نوعية مفرزاتها الغنية بالأنزيمات والكالسيوم والمواد المخاطية.



- التظاهرات السريرية: **ألم نوبي**، **وتورم بالغدة أثناء تناول الطعام** ثم يزول أو ينقص بين الوجبات.
- **الاختلاطات**:
  1) **الإنتان** الناجم عن الركودة اللعابية وبالتالي تترافق الحصاة مع أعراض عامة (نتذكر أن الركودة اللعابية من أسباب الالتهاب الجرثومي).
  2) **ضمور** في العنبات المفرزة للغدة المصابة.
  3) **كيسة احتباسية لعابية** Mucous Retention Cyst.



- **مجهرياً**: تشكلات صفائحية حول نواة مركزية مع التهاب غدة لعابية مزمن.
- **شعاعياً**: تبدو الحصاة على شكل **كتلة نيرة (ظليلة للأشعة Radiopaque)**

(في الصورة تحصي لعابي في الغدة تحت الفك، يشير السهم العلوي للحصاة والسهم السفلي لقناة وارتون متوسعة بسبب الانسداد).

رابعاً: السليلة (القيلة) المخاطية Mucocele والكيسة المخاطية Mucous cyst





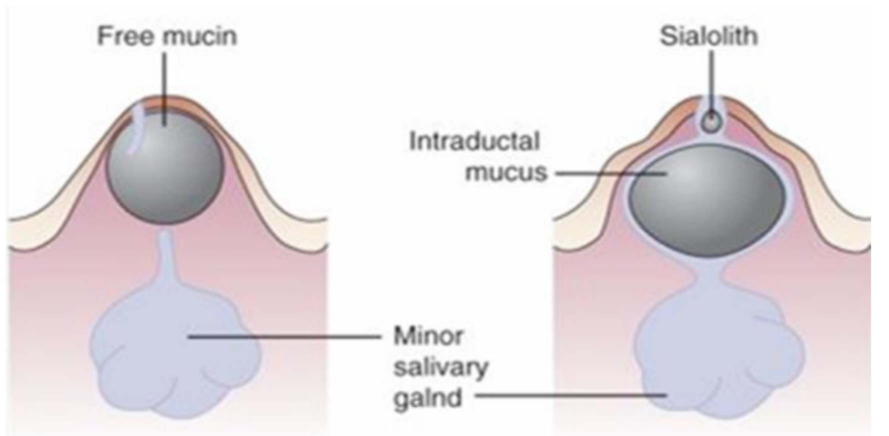


- تنجم السليلة أو القيلة المخاطية عن **تمزق قناة لعابية** (بسبب رضوض أو مداخلة سنية)، ثم انصباب مفرزاتها بشكل حر ضمن **الطبقة تحت المخاطية**، ثم حدوث **ارتكاس التهابي وتشكيل جدار ليفي التهابي** حولها (حيث يتم مهاجمتها على أنها مادة غريبة) لتشكل كيسة مخاطية كاذبة.
- أما الكيسة المخاطية (تسمى أيضاً بالكيسة المخاطية الاحتباسية Mucinous retention cyst) فتنجم عن **انسداد** قناة لعابية (بسبب حصاة مثلاً – تذكر أن الكيسة المخاطية الاحتباسية هي أحد اختلاطات التحصي اللعابي)، ثم توسعها وتشكيلها كيسة مخاطية حقيقية حيث تحاط بنفس بشرة القناة اللعابية وبدون أن يرافقها ارتكاس التهابي أو تشكيل جدار ليفي التهابي

- يمكن لكلا الآفتين أن تحدثان في أي مكان من جوف الفم حيث تتواجد أقنية لعابية، وتحديداً في باطن الخدين وتحت اللسان والشفة.
- كلاهما يأخذ شكل كتلة مقببة متوترة لكنها **متموجة fluctuant** وتكون مغطاة بغطاء مخاطي **شاحب** (بسبب انضغاطه).

> ▪ ملاحظة: إن كلاً من القيلة والكيسة متشابهان سريرياً (الاختلاف يكمن بآلية التشكل والاختلاطات والعلاج).





تمزق القناة ←
سليلة مخاطية

حالة خاصة من القيلة المخاطية (الضفيدعة) (Ranula)



- **الضفيدعة Ranula**: مصطلح يشير إلى **قيلة** مخاطية **تحت لسانية** أي في أرضية الفم وتنجم عن **تمزق قناة الغدة اللعابية تحت اللسان**.
- قد تصبح كبيرة جداً بحيث تصل بين بطني العضلة الضرسية اللامية (mylohyoid muscle) فتسمى **بالضفيدعة الغاطسة Plunging Ranula**.

خامساً: جفاف الفم Xerostomia (Dry mouth)

❖ يقصد بجفاف الفم **نقص المفرزات اللعابية** داخل الفم Decreased saliva production.

المظاهر السريرية لجفاف الفم

تحدث تظاهرات واسعة بدرجات متفاوتة بالشدة تعتمد على درجة الجفاف واستمراريته منها:

- لعاب **كثيف لزج قليل** مع **جفاف مخاطية الفم وضمورها**.
- **مناطق حمامية وتقرحات** في مخاطية الفم.
- **لسان متشقق** مع **ضمور الحليمات الخيطية للسان**.
- **اضطراب في حس التذوق وصعوبة المضغ والبلع والكلام** (هام).
- **حس حرق** في الفم Burning sensation.
- **التهاب الشفتين الزاوي** Angular cheilitis (تشقق الصوارين).
- **التهابات حول سنية مع زيادة حدوث تسوس الأسنان Caries** (هام).
- **التهابات فطرية متكررة خاصة بالمبيضات البيض Candida Albicans** (هام).
- **التهابات لثة شديدة**.



التهاب زاوية الفم (تشقق الصوارين) تشقق اللسان، والنخور السنية في سياق جفاف الفم

الأسباب المختلفة لجفاف الفم

1. **خلقية:** الرتق ونقص التصنع Atresia and Aplasia.
2. السكري الكهلي Diabetes mellitus.
3. التنفس الفموي Mouth breathing لأي سبب كان (كانسداد الأنف أو عادة شخصية).
4. التدخين الشديد Severe Smoking.
5. **متلازمة شوغرن Sjogren's syndrome**.
6. التجفاف Dehydration (بسبب: النزف Hemorrhage، أو الإسهالات المديدة persistent diarrhea، أو الإقياءات الشديدة).
7. الإشعاع والمعالجة الكيميائية Radiation & Chemotherapy.
8. أسباب نفسية Psychogenic (مثل القلق والاكتئاب).
9. **متفرقة:** مضادات الكولين Anticholinergics (كالأتروبين)، عوز فيتامين A، عوز الحديد، المدرات Diuretics، الإيدز.

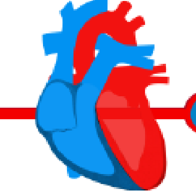
سادساً: متلازمة شوغرن Sjodgren's syndrome

- تقسم **لبدئية وثانوية**، حيث تنجم الثانوية عن تفاعل مناعي ذاتي.
- تتصف **الثانوية** بثالوث سريري:

1. متلازمة جفافية Sicca syndrome: جفاف لعابي بالفم Xerostomia، وجفاف دمعي بالعين Xerophthalmia، وأحياناً جفاف مخاطي بالأنف والمهبل.[1]
2. ضخامة غير مؤلمة بالغدد المصابة (ثنائية الجانب غالباً).
3. أمراض نسيج ضام: مثل التهاب المفاصل الرثياني، والذئبة الحمامية، وتصلب الجلد.

[1] ما بقي إلا الجفاف العاطفي ويختموها :) ههه.





- في 90٪ من الحالات تصاب **المرأة** لسبب غير معروف[2] (أي أن نسبة إصابة النساء للرجال 1/9) وغالباً بعمر (40-50) سنة.
- **عندما تغيب إصابة النسيج الضام** تسمى **بمتلازمة شوغرن البدئية** أو **مرض شوغرن** والتي تتصف **بأعراض جفافية أشد وسير أسرع**.

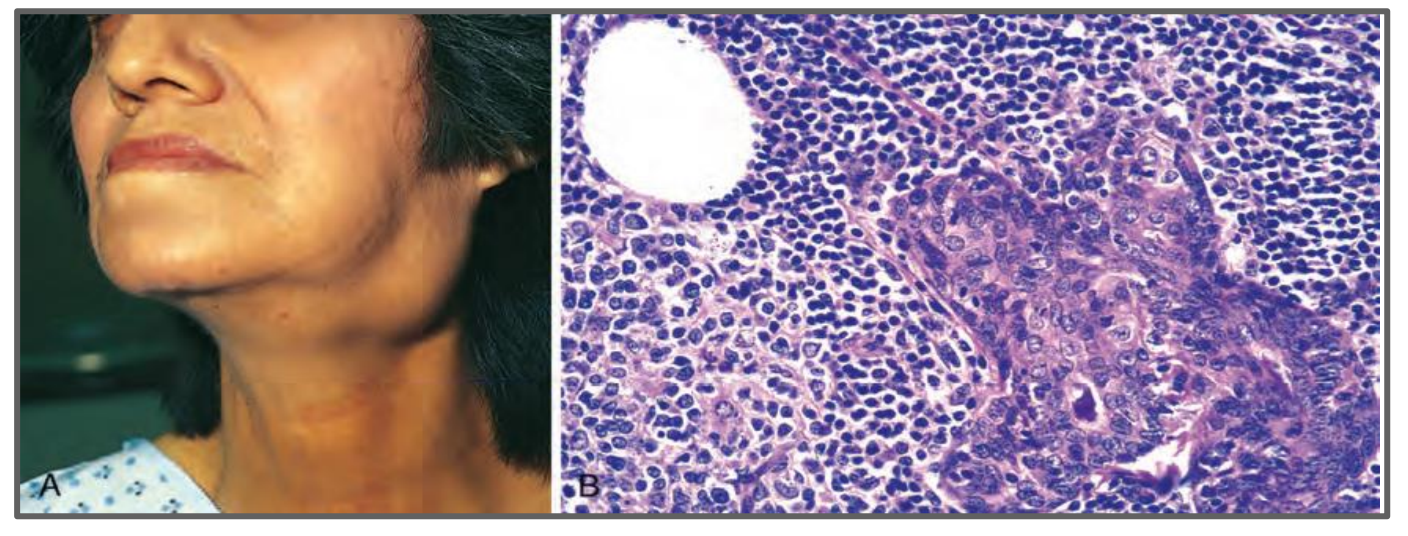
(أي أن المرض يعتبر ثانوياً إن ترافق مع أمراض مناعية ذاتية أخرى).

ملاحظة: يمكن أن تصاب في متلازمة جوغرن كافة الغدد خارجية الإفراز، إلا أن **الغدد اللعابية الصغرى والكبرى والغدد الدمعية** تعد اهم أهداف هذه المتلازمة.



- يؤدي **جفاف العين Xerophthalmia** لفترات طويلة، للإصابة **بالتهاب الملتحمة Conjunctivitis**، والذي قد يكون شديداً جداً في سياق متلازمة شوغرن كما هو موضح في الصورة جانباً، **كما يعاني المريض من كافة اختلاطات جفاف الفم المذكورة سابقاً**.

- **نسيجياً:** ارتشاح الغدة اللعابية أو الدمعية المصابة **باللمفاويات**[3] (أحياناً نلاحظ جريبات لمفاوية)، **وتخرب العنبات الغدية**، **وتكاثر في بشرة الأقنية وتليف**.



Sjogren syndrome. **A,** Enlargement of the salivary gland. **B,** Intense lymphocytic and plasma cell infiltration with ductal epithelial hyperplasia in a salivary gland.

[2] تصيب معظم الأمراض المناعية الذاتية النساء أكثر من الرجال.

[3] يعد ارتشاح العضو المصاب باللمفاويات من المرافقات الهامة في سياق الأمراض المناعية الذاتية (تذكر ارتشاح الغدة الدرقية باللمفاويات في داء هاشيموتو أيضاً)، وتذكر أيضاً أن كل من جوغرن وهاشيموتو يؤهبان للإصابة بلمفوما المنطقة الهامشية Marginal Zone Lymphoma على حساب الغدد المصابة.

التشخيـــــــــص

التشخيص المؤكد يعتمد على **الخزعة** إضافة **للأعراض السريرية** **وقياس كمية الدمع** (اختبار شيرمر Schirmer) **واللعاب**.



اختبار شيرمر Schirmer's Test:

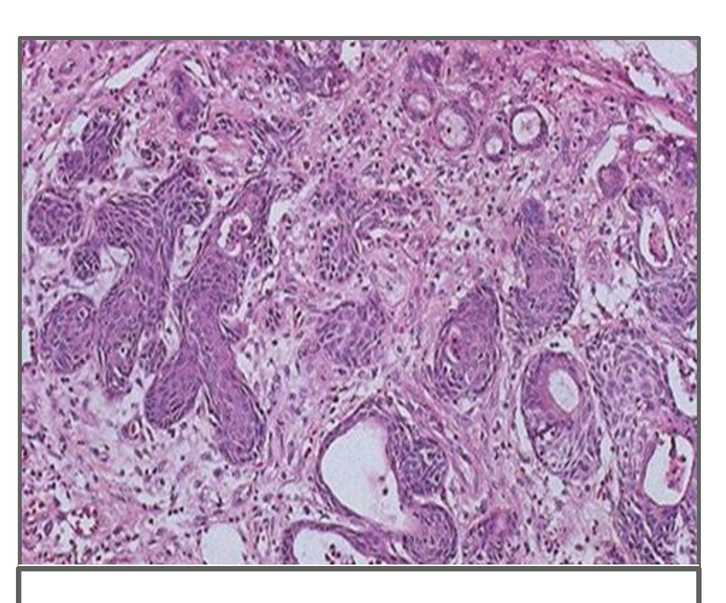
يوضع شريط قطني خلال فترة **الليل** لمعرفة كمية الدمع المفرزة من العين وعند تواجد نقص في الإفراز فإن ذلك يعتبر علامة.

- **العلاج:** لا يوجد علاج يشفي من المرض، والمعالجة تهدف لتخفيف الأعراض والاختلاطات مثل **استعمال الدموع الاصطناعية عدة مرات يومياً لمنع جفاف العين**، **والشرب المتكرر للسوائل**، **والاهتمام الجدي بصحة الأسنان والفم** (استعمال علكة دون سكر لتحريض الإفراز اللعابي).

سابعاً: الحؤول اللعابي النخري Necrotizing Sialometaplasia

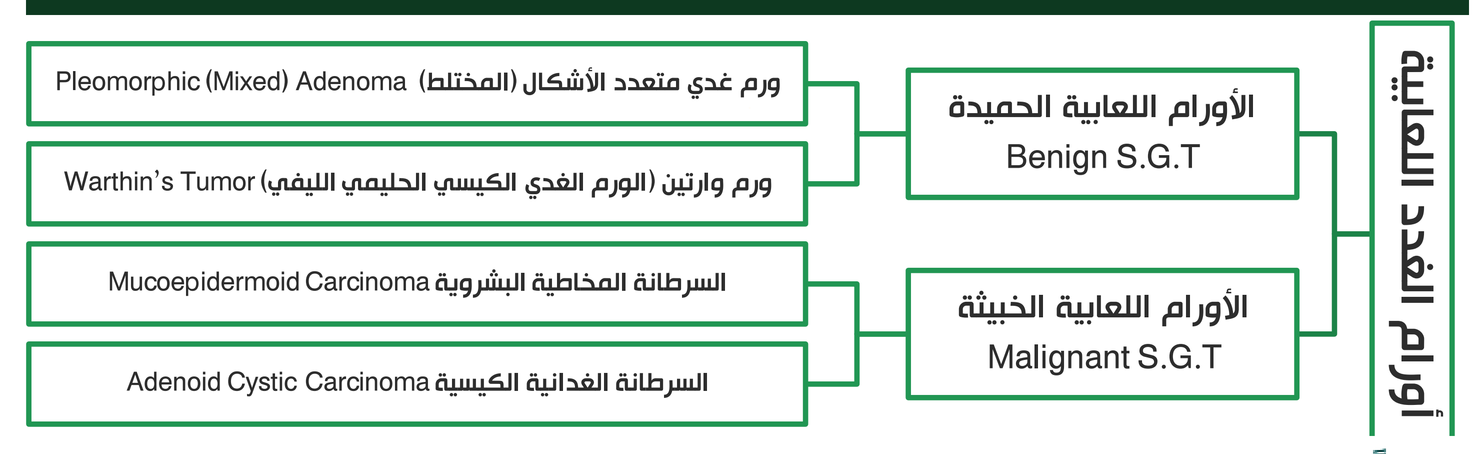
- آفة سليمة غير ورمية تصيب بشكل رئيسي **الغدد اللعابية الصغرى الحنكية**.
- تحدث عند **الوصل بين الحنك الرخو والصلب**.
- **تشبه سريرياً ونسيجياً الآفات الورمية الخبيثة** (ومن هنا تنبع أهميته!!).
- تنجم عن **نقص تروية دموية Ischemia تال لرض** (غالباً بعد معالجة سنية)، فيؤدي لحدوث **نخر نسيجي** في الغدد اللعابية Necrosis of S.G tissue.
- تبدأ الآفة بتورم صغير **غير مؤلم** يتحول **بسرعة** لتورم كبير **متقرح ومؤلم**.
- تشفى الآفة ببطء خلال 4-8 أسابيع.
- **مجهرياً:** **تقرح** في البشرة السطحية مع **نخر** في العنبات الغدية اللعابية، و**حؤول حرشفي الخلايا** في بشرة القناة الغدية اللعابية.
- **التشخيص التفريقي:** كارسينوما حرشفية الخلايا SCC -صموغ إفرنجية - آفات فطرية عميقة.





حؤول حرشفي الخلايا في بشرة الأقنية (قد يلتبس مع سرطانة حرشفية).

ثامناً: أهم الأورام الغدية اللعابية



إحصائياً (مهم):

- 75٪ من الأورام اللعابية تحدث في الغدة النكفية.
- 15٪ تحدث في الغدة تحت الفك.
- 5-10٪ تحدث في الغدة تحت اللسان.

الأورام الحميدة

أولاً: الورم الغدي متعدد الأشكال (المختلط)

Pleomorphic (Mixed) Adenoma

أكثر أورام الغدد اللعابية **شيوعاً**، وقد أطلق عليه هذا الاسم بسبب تنوع مكوناته النسيجية.

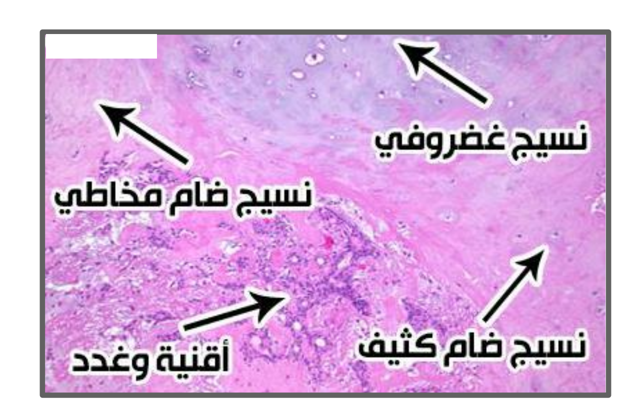
☑ **سريرياً:**



- يصيب غالباً **الغدة النكفية** والنساء أكثر من الرجال بعمر 50-60 سنة غالباً.
- كتلة بطيئة النمو ومتحركة وغير مؤلمة، كما أن الجلد فوقها متحرك، **وبدون أي تقرح أو احمرار** مهما كان كبر حجم الورم.
- **قد يتحول لورم مختلط خبيث في 10٪ من الحالات** (وهذا يتعلق بطول مدة وجود الورم).

☑ **نسيجياً:**

- كان سابقاً مجهول المنشأ ثم تبين أنه ينشأ من **الخلايا العضلية البشروية Myoepithelial cells** المحيطة بالعنبات الغدية، لذا يبدي الورم **تمايز غدياً بشروياً** و**تمايزاً ضاماً متوسطياً** أي يتمايز ليعطي أنسجة من وريقتين مختلفتين –الخارجية والمتوسطة- وتعبر هذه الحالة نادرة في الأورام (غدد وأقنية مع نسج ضامة رخوة ومخاطية وغضروفية ويمكن مشاهدة نسج عظمية).
- يتميز الورم أيضاً بوجود **محفظة ناقصة** تسمح له بالنمو لخارج المحفظة خاصةً على مسير **العصب الوجهي** مما يفسر صعوبة استئصاله بشكل كامل **وميله للنكس بعد الاستئصال** (الميل للنكس ليس دلالة على الخباثة هنا).



> الصفة المميزة نسيجياً وتشخيصياً للورم المختلط هي التنوع النسيجي لمكوناته الورمية كوجود عناصر بشروية مؤلفة من غدد وأقنية مع نسج ضامة متنوعة.

ثانياً: الورم الغدي الكيسي الحليمي اللمفاوي (ورم وارتين)

Papillary Cystadenoma Lymphomatosum (Warthin’s Tumor)

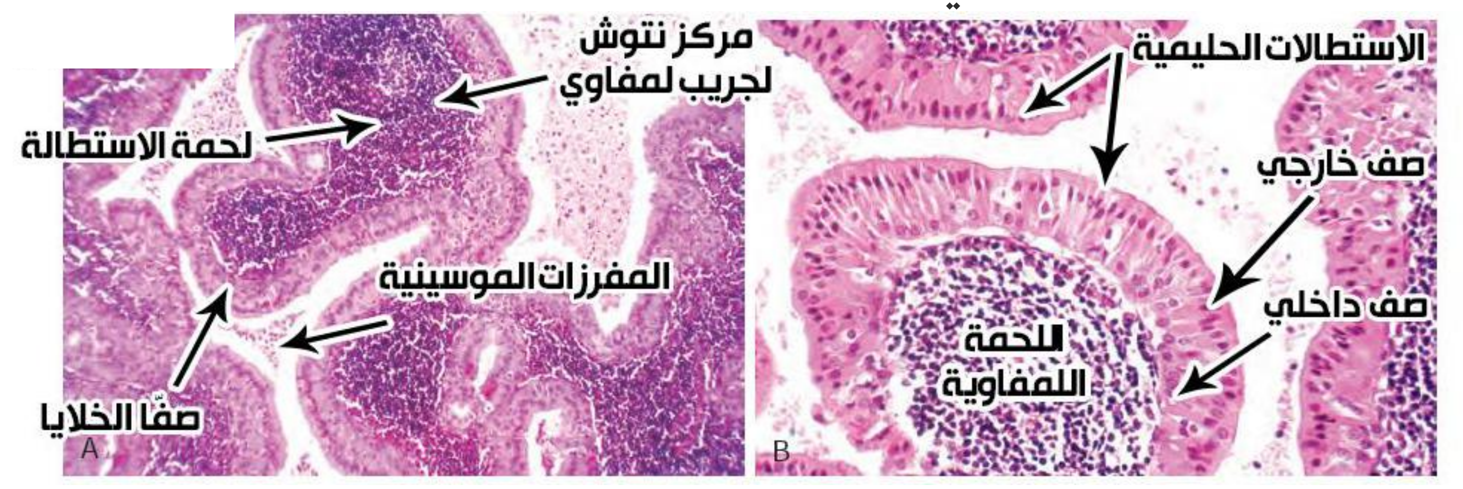
- **ثاني** أكثر ورم حميد شيوعاً حيث يحدث بشكل دائم تقريباً في الغدة النكفية (**الورم الوحيد المقتصر على الغدة النكفية**).



- يصيب **الذكور أكثر من الإناث** بنسبة 1:5 (وحتى أكثر من ذلك والسبب مجهول) مع إصابة المدخنين أكثر بـ 8 مرات، ويحدث غالباً بعمر 60-70 سنة، **وفي 10٪ من الحالات ثنائي الجانب!!**

في الأورام تعتبر الإصابة ثنائية الجانب نادرة.

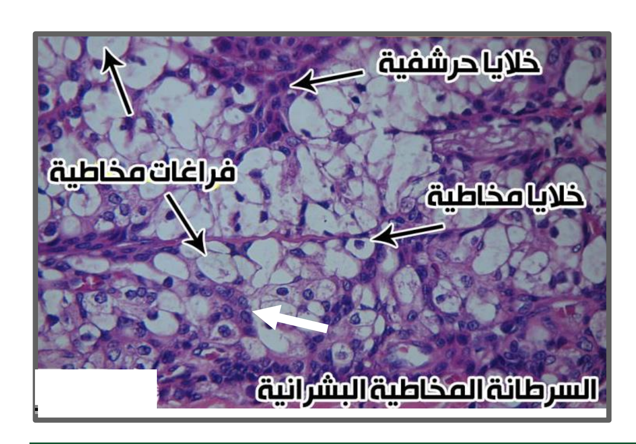
- **سريرياً:** ورم سطحي **صلب متحرك غير مؤلم** وبقطر أقل من 5 سم غالباً، ويميل لإصابة **ذيل الغدة النكفية**، فيشاهد عادةً **عند زاوية الفك السفلي**.
- **نسيجياً:** **محفظة** تحيط بكتلة تحوي **توسعات كيسية** ذات مفرزات موسينية (مخاطية) **واستطالات حليمية مبطنة بصفين من الخلايا البشروية**: الصف الخارجي ذو خلايا عمودية، أما الصف الداخلي ذو خلايا مكعبة مع لحمة (سدى stroma) ليفية **مرتشحة بلمفاويات** كثيفة مع مراكز نتوشة (**جريبات**)، ومن النادر أن يتسرطن.
- **المعالجة:** الاستئصال الجراحي، والنكس **نادر**.



الأورام الخبيثة

أولاً: السرطانة المخاطية البشرانية Mucoepidermoid Carcinoma

- أكثر الأورام اللعابية **الخبيثة شيوعاً** (إلا أنها نادرة مقارنةً مع الأورام الحميدة)، وتصيب غالباً الغدة النكفية كما تصيب الذكور والإناث بنسب متساوية وبعمر 30-40 سنة.
- **سريرياً:** يصنف حسب خبثه إلى درجة منخفضة أو متوسطة أو عالية الخباثة:
  - ☝ يتصف في الدرجة **المنخفضة والمتوسطة** بأنه ورم **بطيء** النمو **وغير مؤلم ولا ينتقل**.
  - ✌ بينما في الدرجة العالية يصبح **سريع** النمو **ومؤلم وقادر على الانتقال** لأماكن بعيدة كالرئة والدماغ ويصعب استئصاله.



- **نسيجياً:** **غير ممحفظ** ويتألف من خليط متغير النسبة من **خلايا موسينية** (مخاطية) شاحبة **وخلايا بشرانية** إيوزينية، **وخلايا وسطية** Intermediate بينهما (السهم الأبيض)، مع **فجوات موسينية.**
- **المعالجة:** جراحية فقط أو جراحية مع أشعة وذلك حسب درجة الورم.

بشكل عام نطلق تسمية بشرانية على الخلايا التي تأخذ شكلاً شبيه بالخلايا الحرشفية.

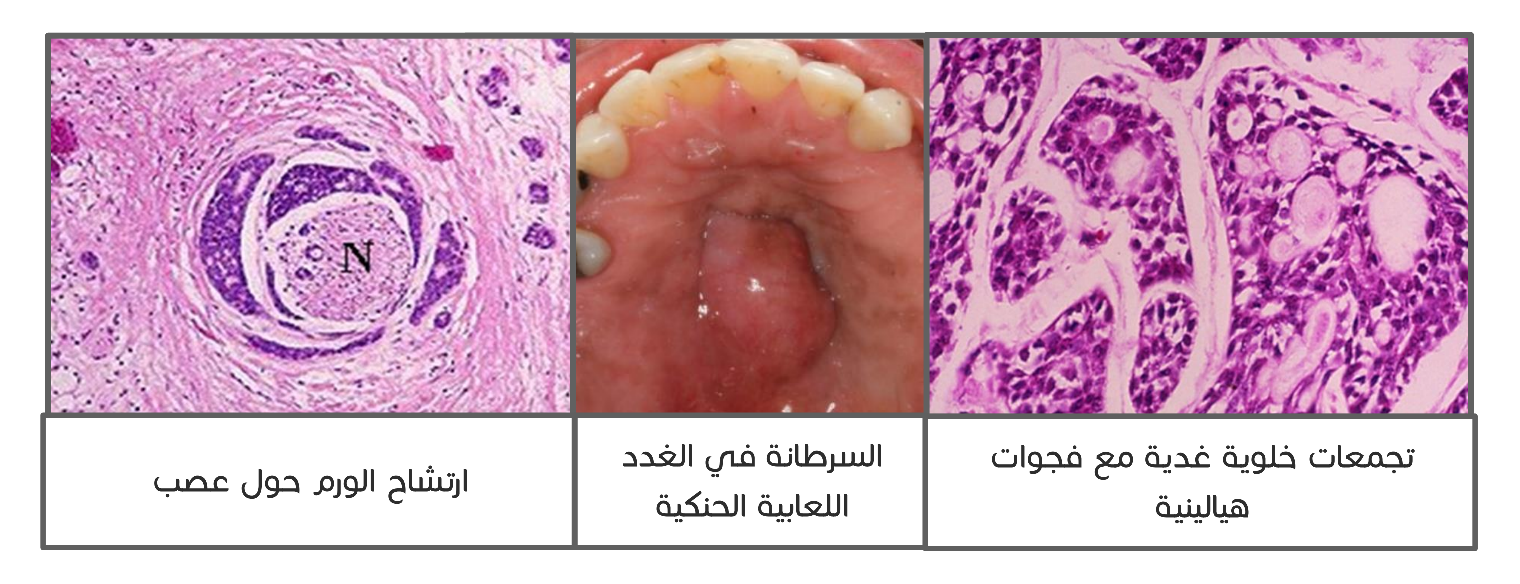
ثانياً: السرطانة الغدانية الكيسية Adenoid Cystic Carcinoma

❄ تميل لإصابة النساء بعمر 50-70 سنة، وتميل أيضاً لإصابة **الغدد اللعابية الصغرى** في 50٪ من الحالات لا سيما **الحنكية** (هاام)، وتميل أيضاً **للنمو والارتشاح حول الأعصاب** لتصل بهذه الطريقة إلى **قاعدة الدماغ** (ويعتبر أخطر تطور).

❄ **سريرياً:** كتلة صغيرة بطيئة النمو مع **ألم موضعي**، وتؤدي بشكل شائع **لشلل العصب الوجهي** عند إصابة النكفية، ويمكن أن تنتقل للدماغ والعظام والكبد.

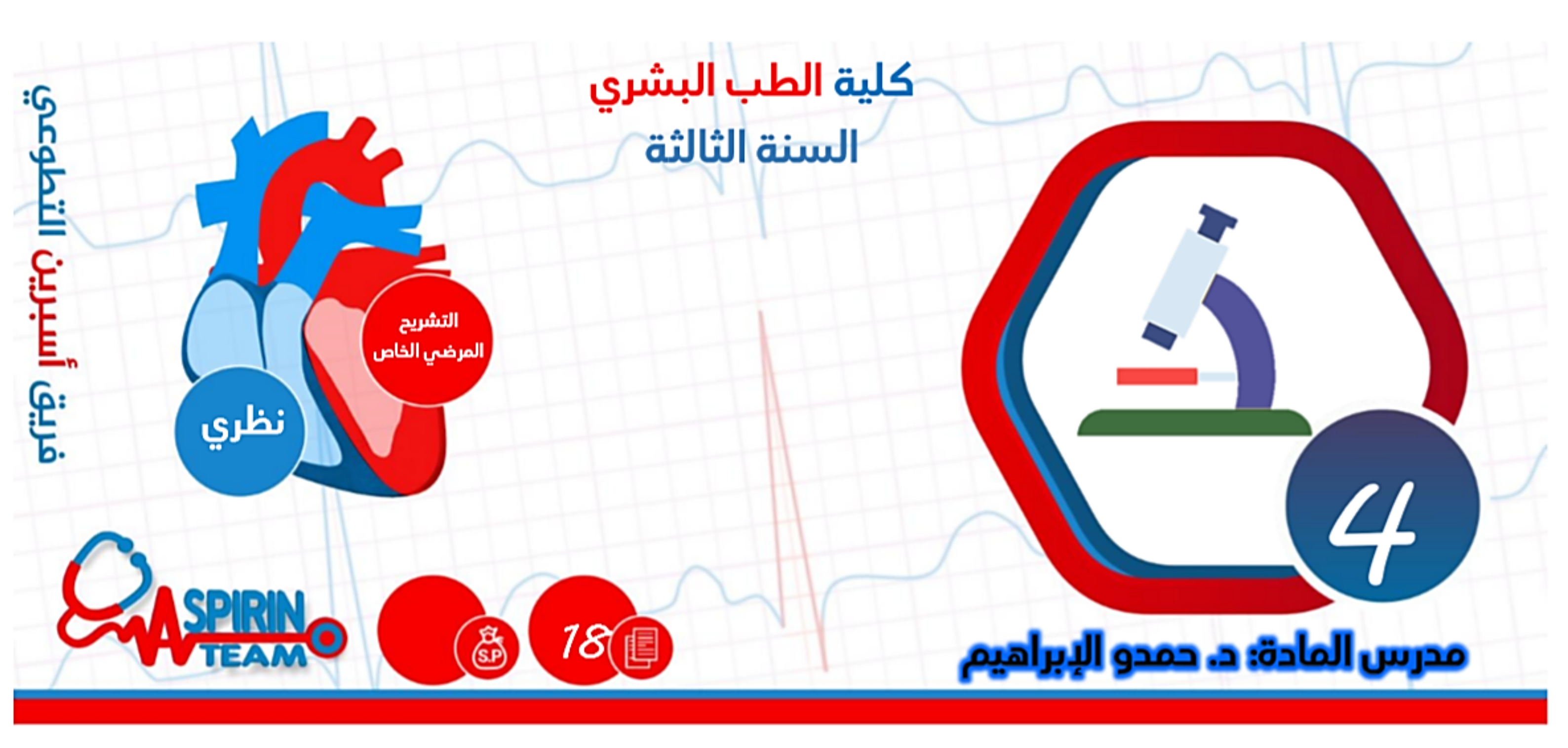
❄ **نسيجياً:** **غير ممحفظ** ويتألف من تجمعات لخلايا غدية صغيرة غامقة تترك بينها فجوات **هيالينية** (وليست مخاطية كالورم السابق) بحيث تشبه الورم الإسطواني (Cylindroma) بالجلد.

❄ **المعالجة:** جراحية، ويمكن إشراك الأشعة لكن **النكس شائع.**



تجمعات خلوية غدية مع فجوات هيالينية	السرطانة في الغدد اللعابية الحنكية	ارتشاح الورم حول عصب

هنا تنتهي محاضرتنا :)

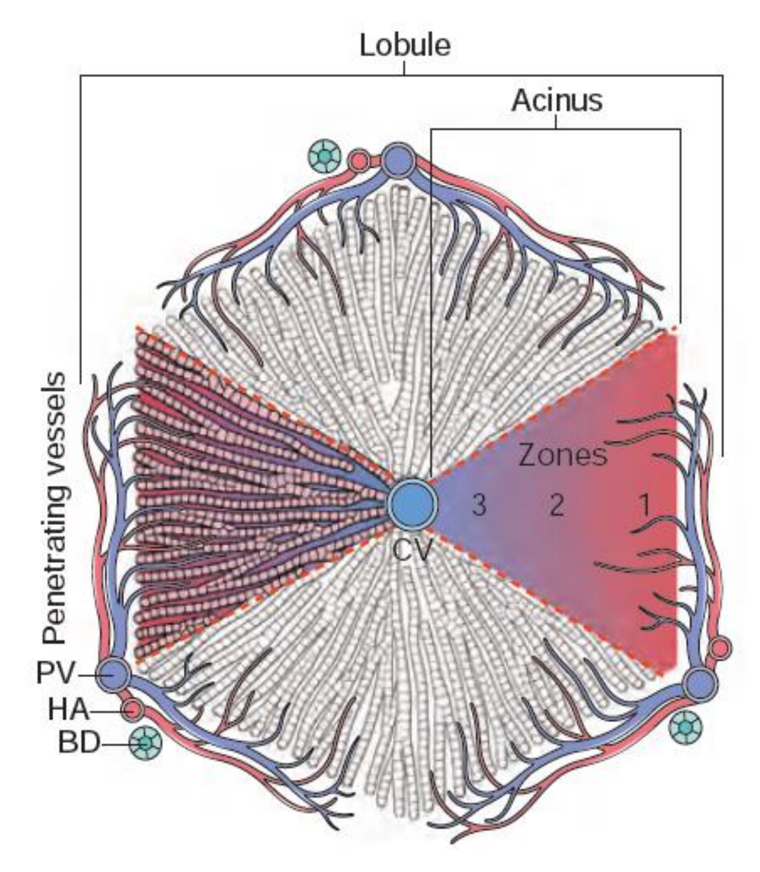


فهرس المحاضرة

تذكرة نسيجية

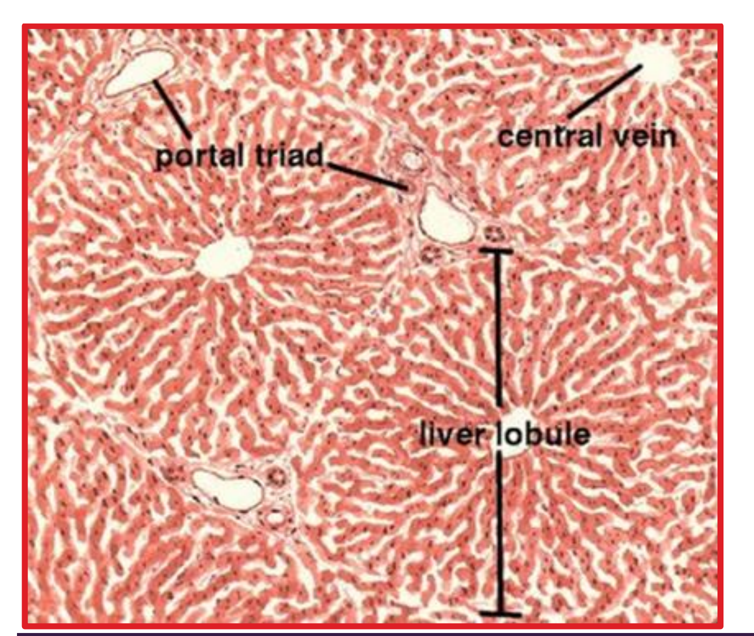
- لا بدّ من الفهم الدقيق للبناء النسيجي والدوراني للكبد، للتمكن من تفسير التبدلات المرضية التي تصيبه.
- يتكون الكبد من فصيصات Lobules ذات **بنية سداسية**.
- **المسافات البابية** تشكل رؤوس هذا المسدس وفي مركزه **الوريد المركزي**.
- تتكون المسافة البابية من: **قنية صفراوية BD** + **فرع من وريد الباب PV** + **فرع من الشريان الكبدي HA**.
- يتدفق الدم في الفصيص الكبدي من **المحيط إلى المركز** حيث أن مصدر التروية الدموية للنسيج الكبدي هو الشريان الكبدي والوريد البابي، اللذان يصبان في أشباه الجيوب الكبدية ومنها إلى **الوريد المركزي**.
- تُسمى المنطقة حول المسافة البابية من النسيج الكبدي **بالمنطقة 1**، أما المنطقة المحيطة بالوريد المركزي فتسمى **بالمنطقة 3**، وبينهما **المنطقة 2**.

انطلاقاً من المعلومات الرئيسية السابقة نصل إلى عدد من الاستنتاجات الهامة:



1. الخلايا الكبدية في **المنطقة 1 (المحيطية)** - **حول البابية** هي أشد الخلايا الكبدية تأثراً بـ :
   a. **الأذيات السمية** في سياق أمراض الكبد[1] (فهي أولى المناطق تعرضاً للجريان الدموي).
   b. **الركودة الصفراوية** (فلا ننسى توضع القناة الصفراوية في المسافة البابية).
2. الخلايا الكبدية في **المنطقة 3 (المركزية)** هي أشد الخلايا الكبدية تأثراً **بنقص التروية أو الكبد القلابية** (فهي آخر الخلايا الكبدية وصولاً للأوكسجين والمغذيات المختلفة، وأقربها من الوريد المركزي).

[1] إلا أن التسمم بـ carbon tetrachloride، chloroform، acetaminophen (السيتامول) يبدأ من المنطقة المركزية (3) وليس البابية (1) لأن المنطقة 3 تحوي أعلى مستويات الـ p450 (المسؤولة عن تحويل هذه المركبات إلى مستقلباتها السامة للخلايا).



ملاحظة هامة: النسيج الكبدي الإنساني[2] الطبيعي لا يحوي **تليف** أو فواصل واضحة بين الفصيصات الكبدية (كما في الصورة الطبيعية الموضحة جانباً)، بل على العكس إن وجود تليف يفصل بين الفصيصات الكبدية (يصل بين المسافات البابية) هو من أهم العلامات المؤشرة **لتشمع الكبد** (سنتطرق لهذا المفهوم لاحقاً عند دراستنا للتشمع).

لمحة عن الأذيات الكبدية بشكل عام

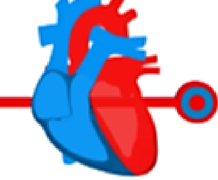
- يعد الكبد معرضاً بشكل عام لطيف واسع من الأذيات، كالأذيات الاستقلابية (داء ويلسون، هيموكروماتوزيز..)، السمية، الدورانية، المناعية، الخمجية الفيروسية أو الجرثومية، والتنشؤية.
- ومن أهم الأمراض الكبدية الأولية: **التهابات الكبد الفيروسية Viral Hepatitis**، **داء الكبد الكحولي Alcoholic liver disease**، **داء الكبد الدهني غير الكحولي Nonalcoholic Fatty Liver disease (NAFLD)** (تعد هذه التسمية مفضّلة على تسمية التهاب الكبد الدهني غير الكحولي (Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)، **وسرطانة الخلية الكبدية Hepatocellular carcinoma**.
- كما يمكن أن يصاب الكبد بأذيات ثانوية: وذلك في سياق إصابات جهازية شائعة أخرى **كقصور القلب**، **الانتقالات الورمية** (تذكر أهمية الدوران البابي في ذلك)، والإنتانات خارج الكبدية.

ويمكننا أن نصنف هذه الأذيات في عدة أنماط كالتالي

neoplasia	inflammation	Degeneration and necrosis

[2] النسيج الكبدي الذي نراه في مخابر النسج يحوي فواصل وتليف بين الفصيصات هو نسيج كبدي حيواني وليس بشري.





1. الأذيات التنكسية والنخرية: ويشاهد فيها عدد من التبدلات المجهرية والتي قد تكون عكوسة: كالبالونيّة Ballooning (الانتباج)، التنكس الريشي Feathering degeneration (يشبه البالونية إلا أنه يشاهد في سياق الركودة الصفراوية)، التشحم steatosis، التبدلات الصباغية (نتيجة تراكم الهيموزيدرين أو الصفراء).
2. الأذيات الالتهابية: سواءً الفيروسية أو السمية، وهنا إما أن يحدث تجدد Regeneration فيعود النسيج طبيعياً، أو يحدث تليف fibrosis واضطرابات وظيفية.
3. الأذيات التنشؤية: والتي تكون في 99٪ من الحالات نقائل (إنذار سيء)، والـ 1٪ المتبقية تكون بدئية (HCC) وإنذارها سيء أيضاً.

- ملاحظة: بعض أنواع النقائل لها فرص علاجية جيدة وإنذارها جيد مثل: نقائل القولون المعزولة حيث يتم الاستئصال, حيث أن إنذار النقائل يكون حسب الحالة وحسب المريض وبالطبع النقائل الوحيدة إنذارها أفضل من النقائل المتعددة.

آليات الأذية والإصلاح Mechanism of injury and repair

وسنتحدث عن ثلاثة مواضيع في هذا السياق، ألا وهي:
1. استجابة الخلايا الكبدية والبرانشيم الكبدي.
2. تراجع الأذية Regression والتليف (تَشكُل الندبة).
3. الالتهاب (الرشاحة الالتهابية) والمناعة.

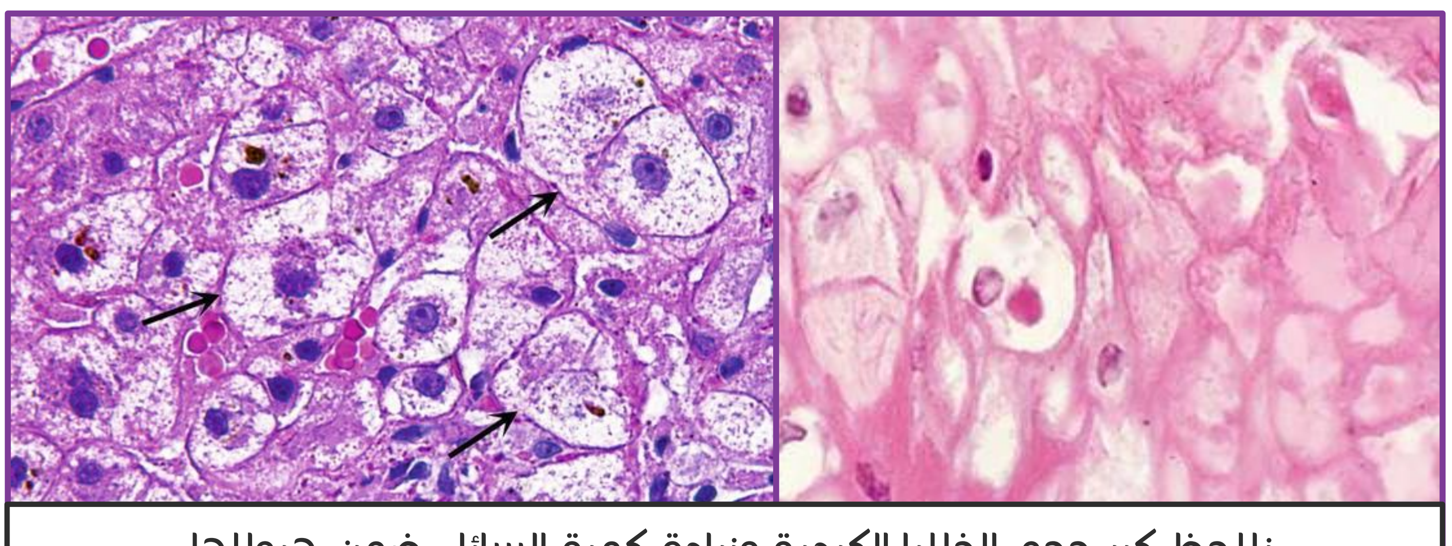
أولاً: استجابة الخلايا الكبدية والبرانشيم الكبدي

وسنتطرق في دراستنا لاستجابتها إلى ثلاثة عناوين:
1. الأذية القابلة للتراجع مثل: تشحم الكبد Steatosis أو الركودة الصفراوية Cholestasis أو بسبب تسمم دوائي (شائع جداً).
2. الأذية غير القابلة للتراجع: وهنا تموت الخلية الكبدية بإحدى آليتين: النخر Necrosis، أو الموت الخلوي المبرمج Apoptosis.
3. تجدد الخلايا الكبدية.



7. الأذية القابلة للتراجع:

- تسبب أذية الخلية الكبدية نقصاً في طاقة الخلية ← خلل مضخة الصوديوم والبوتاسيوم (المعتمدة على الطاقة) ← تراكم الصوديوم (وبالتالي الماء) ← تنتفخ الخلية الكبدية، وتنتبج، وتتنكس آخذة أحد الشكلين التاليين:
  - **التنكس البالوني Ballooning Degeneration** (الصورة اليمنى)، في سياق عدة أنماط من الأذيات.
  - **التنكس الريشي Feathering Degeneration** (الصورة اليسرى)، في سياق الركودة الصفراوية غالباً.



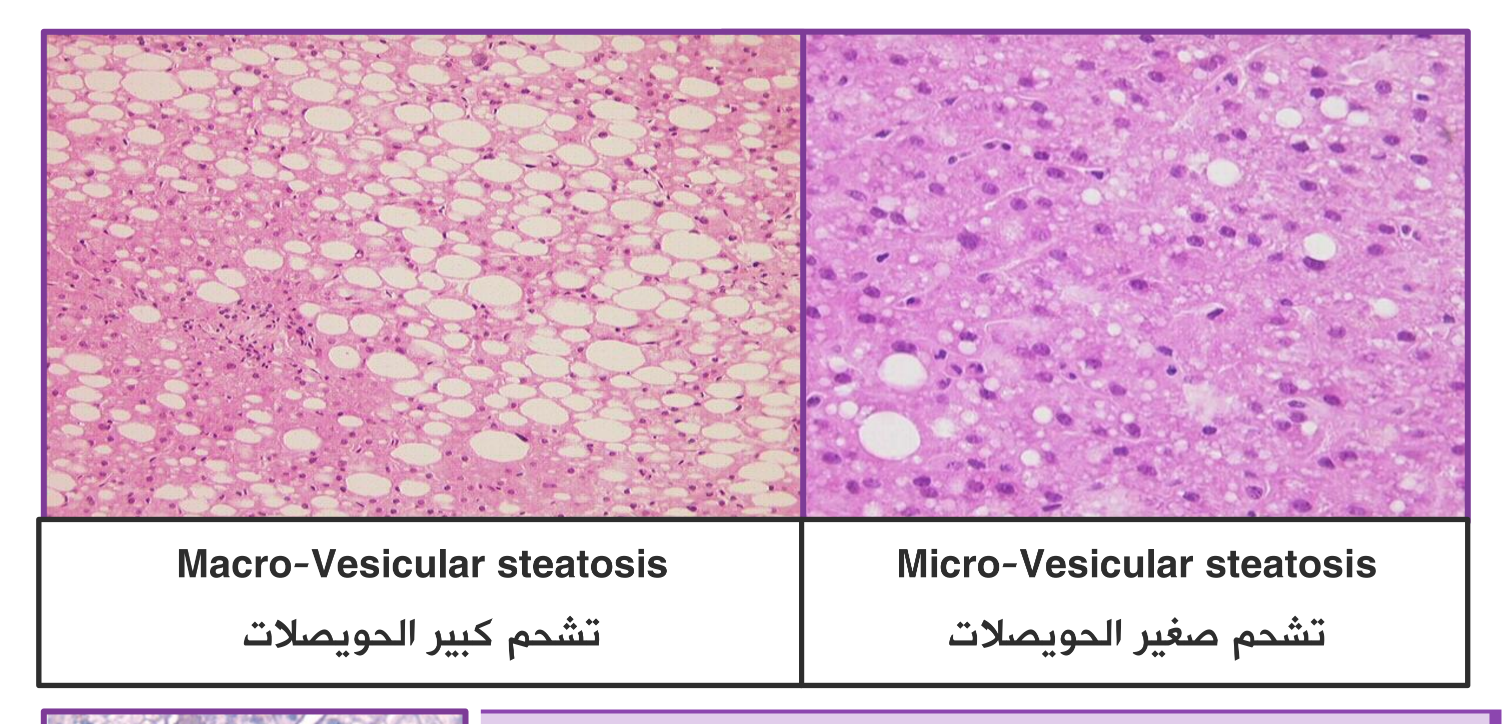
نلاحظ كبر حجم الخلايا الكبدية وزيادة كمية السائل ضمن هيولاها.

- بالإضافة للأذيات القابلة للتراجع الأخرى الممكن مشاهدتها كتراكم **الشحم** ضمن الخلايا الكبدية (**تشحم الكبد**) وتراكم **قطيرات الأصبغة الصفراوية** ضمن الخلايا الكبدية (في سياق **الركودة الصفراوية**).

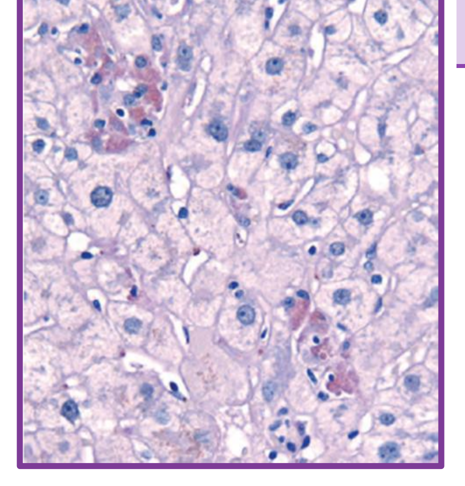
تشحم الكبد Fatty liver (Steatosis)

يأخذ أحد شكلين:

- **صغير الحويصلات Micro-vesicular**: تشاهد فيه القطيرات الشحمية داخل الخلايا الكبدية، ويشاهد على العموم في بعض حالات **قصور الكبد الحاد** (سنفصل فيه لاحقاً).
- **كبير الحويصلات Macro-Vesicular**: تصبح فيه القطيرات الشحمية بحجم الخلية الكبدية أو أكبر، ويشاهد في **الكحولية** أو الـ **NAFLD**، كما يمكن مشاهدته عند **البدينين والسكريين** وبسبب التسمم ببعض **الأدوية** أيضاً.



Macro-Vesicular steatosis تشحم كبير الحويصلات	Micro-Vesicular steatosis تشحم صغير الحويصلات



2.الأذية غير القابلة للتراجع:

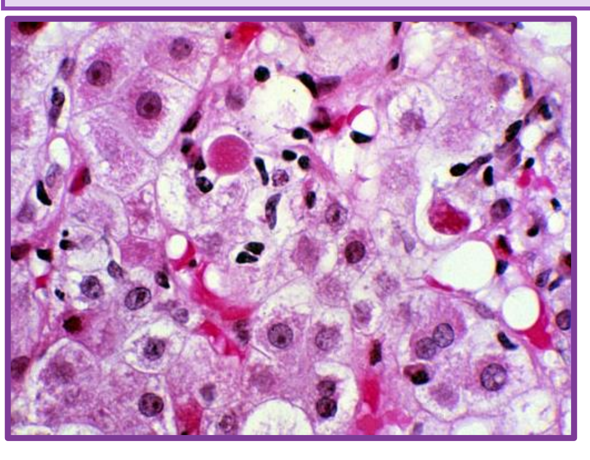
A. النخر الخلوي Hepatocyte necrosis:

- ♣ انتباج الخلية بسبب **عدم توازن الضغط الحلولي** سيؤدي إلى كبر حجم الخلية حتى انفجارها.
- ♣ مما يؤدي لحدوث **ارتكاس التهابي وتجمّع للبالعات** في منطقة النخر حيث تبقى البالعات موجودة حتى بعد زوال الخلية المتنخرة.
- ♣ إذاً عملياً نحن لا نرى الخلية المتنخرة بل نرى البالعات وهي التي تدلنا على وجود **نخر** خلوي في الكبد.
- ♣ **يكون نمط الموت الخلوي المسيطر في الكبد هو النخرَ في:** الأذيات السمية وأذيات نقص الأكسجة/التروية.

- ملاحظة: يجب الانتباه أننا ننوه حالياً عن التبدلات على مستوى الخلية الكبدية الواحدة، فهناك فرق كبير بين النخر الخلوي بشكل عام (والذي قد يصيب عدد قليل جداً من الخلايا الكبدية فيكون لا عرضياً)، ومصطلح **النخر الواسع** confluent necrosis أي بين موت الخلية الكبدية والخسارة الشديدة الكبيرة في النسيج الكبدي.

- **النخر الواسع** سببه: نقص تروية حاد أو أذية سمية حادة، أو في سياق التهاب كبد فيروسي أو مناعي ذاتي شديدين.
- عموماً عندما نتكلم عن **تنخر** فالتظاهر وسـير الآفة يأخذ المظهر **الحاد** (كلما كان النخر أكبر كان التظاهر حاداً أكثر)، بينما **التشمع** Cerrhosis يشير لحالة **مزمنة**.

B. الموت الخلوي المبرمج Hepatocyte apoptosis:



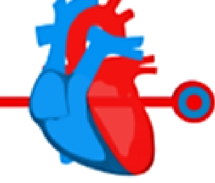
- نلاحظ فيه مجهرياً انكماش الخلية و**تجزؤ النوى** Karyorrhexis **و/أو تنقطها** Pyknosis ثم **انحلالها**، يلي ذلك تجزؤ الخلية لتعطي **الأجسام المتموتة الحمِضة Acidophelic Apoptotic Bodies** (حيث أن هيولاها تكون متكثفة فتأخذ اللون الإيوزيني بشكل أشد – انظر الصورة).
- تدعى هذه **الأجسام المتموتة** (عبارة عن كرات هيالينية بدون نوى) **بأجسام كونسيلمان Councilman bodies** (وذلك في سياق الـ Apoptosis الذي يصيب الخلايا **الكبدية** حصراً في التهابات الكبد الفيروسية عموماً، وخاصةً بالحمى الصفراء Yellow fever) أما فيما عدا ذلك ندعوها **بالأجسام المحبة للحمض Acidophil bodies** (سواءً كانت الاستماتة الخلوية على مستوى الخلايا الكبدية أو غيرها من الخلايا).

- من الهام أن نعلم بأن **الاحتياطي الوظيفي الهائل للكبد يقنّع التظاهرات السريرية لأذياته**. ولكن عند تطور الأذية بشكل كبير وظهور الأعراض فقد يكون اختلال الوظيفة الكبدية **مهدداً للحياة**.
- يُشاهد في التهاب الكبد الفيروسي نمطا التموت السابقين بشكل مترافق؛ النخر الخلوي والاستماتة الخلوية!

وبالحديث عن أذية الخلايا الكبدية لابد من التطرق لمفهوم هام جداً، ألا وهو الأنزيمات الخلوية الكبدية والتي يمثل ارتفاع تركيزها في الدم مشعراً للأذية:

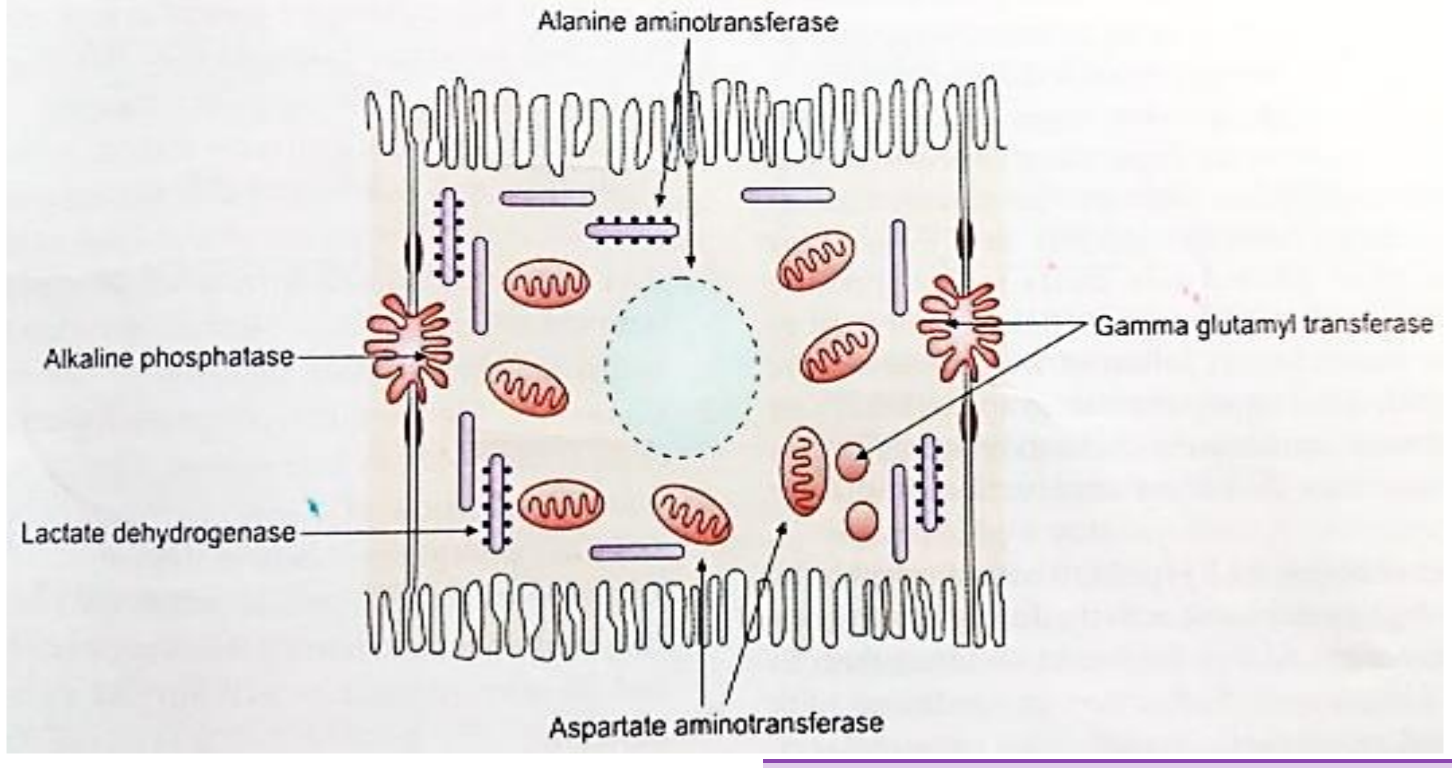
- إن ناقلات الأمين (ALT,AST) والـ LDH هي أنزيمات كبدية داخل خلوية وارتفاع تركيزها في الدم مؤشر هام على أذية الخلية الكبدية (مهما كان سبب الأذية).
- أما الفوسفاتاز القلوية ALP والـ GGT و '5 نيكلوتيداز (5-NT) هي أنزيمات غشائية (موجودة على غشاء الخلية الكبدية المحدد للقنية الصفراوية الواقعة بين الخلايا الكبدية –





انظر الصورة) وبالتالي ارتفاع تركيزها في الدم يدل على أذية غشاء الخلية الكبدية بسبب انسداد في مجرى الصفراء (الركودة الصفراوية Cholestasis).

- لكن من المهم جداً أن نعلم أن الركودة الصفراوية قد تؤدي لأذية بالخلايا الكبدية ← ارتفاع AST, ALT, LDH، كما أن أذيات الخلايا الكبدية (الانتباج) قد يؤدي لانسداد في القنيات الصفراوية وبالتالي ركودة صفراوية ← ارتفاع ALP, GGT, 5-NT.
- إلا أن الأمر السابق لا يغير من حقيقة كون ارتفاع تركيز الأنزيمات داخل الخلوية في الدم سيكون هو المسيطر في أذية الخلية الكبدية، وارتفاع تركيز الأنزيمات الغشائية في الدم سيكون هو المسيطر في الركودة الصفراوية.



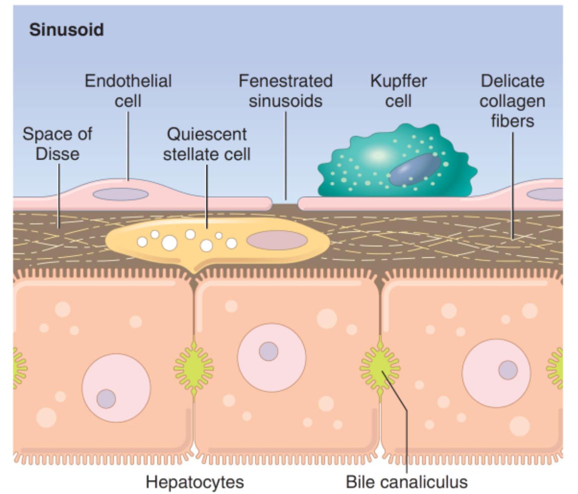
3. تجدد الخلايا الكبدية Regeneration

- يتميز الكبد بكونه **أكثر الأعضاء قدرةً على التجدد Regeneration** في جسم الإنسان!
- تعتبر **الخلية الكبدية** من الخلايا **الثابتة (المستقرة) Stable** القابلة للانقسام والتجدد، وهي **المعوض الأساسي في الأذيات** غير الشديدة (نخر بؤري، أذية خلايا فردية قليلة)، وهي تحتفظ بهذه القدرة حتى بعد سنوات من الأذيات المزمنة لتشابه بذلك الخلايا الجذعية.
- فالإعاضة عن الخلايا الكبدية المتموتة تنجم **بشكل رئيسي عن انقسام الخلايا الكبدية السليمة** المجاورة لتلك الميتة، أما الخلايا الجذعية (الموجودة في أقنية تدعى **أقنية هيرينغ Hering**) فلها دور بالتأكيد في ترميم البرانشيم الكبدي ولكنه غير واضح تماماً.

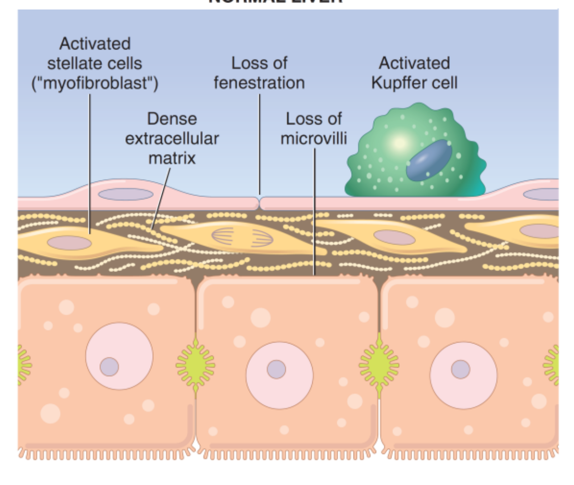
♣ في سياق القصور الكبدي الحاد والمراحل الأخيرة من القصور المزمن، تتفعل **الخلايا الجذعية** لتساهم بالإعاضة، ولكن مقدار مساهمتها بهذه الحدثية غير معروف حتى الآن.

▪ يجب أن نعلم أن الحديث هنا على مستوى تجدد الخلية الكبدية، إلا أن وجود الخلية الكبدية بحد ذاتها غير كافٍ أبداً للوصول للوظيفة الكبدية السوية (لأن الوظيفة السليمة تتطلب الخلايا الكبدية بالإضافة للتركيب النسيجي الكبدي المميز)، فإن أدت الأذية -الشديدة- لخسارة **الهندسة النسيجية والوعائية للكبد** فلا يمكن لتجدد الخلايا الكبدية إعادة تشكيلها واسترجاع الوظيفة السوية، حيث يتجلى دور التجدد في أذيات الخلايا المفردة.

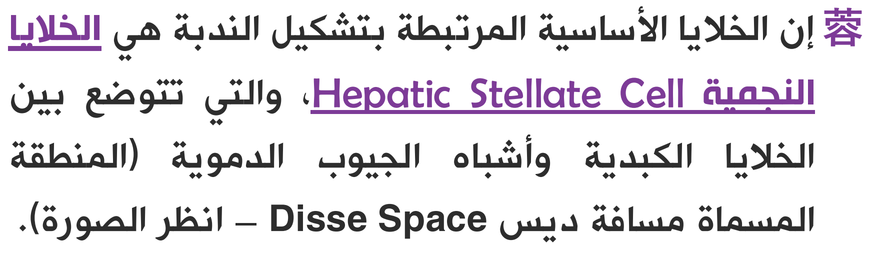
ثانياً: تراجع الأذية وتشكل الندبة Injury regression and scar formation



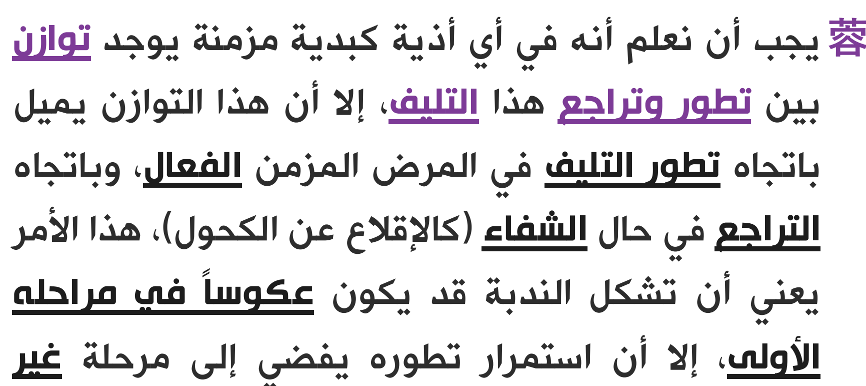
NORMAL LIVER



LIVER FIBROSIS


蓉 إن الخلايا الأساسية المرتبطة بتشكيل الندبة هي الخلايا النجمية Hepatic Stellate Cell، والتي تتوضع بين الخلايا الكبدية وأشباه الجيوب الدموية (المنطقة المسماة مسافة ديس **Disse Space** – انظر الصورة).

蓉 إن وظيفة هذه الخلايا بالحالة الاعتيادية هي تخزين الفيتامين A، إلا أنها تتفعل في العديد من أشكال الأذيات الحادة والمزمنة لنوع من الخلايا المولدة لليف بشكل شديد تسمى الأرومات الليفية العضلية Myofibroblasts، تقوم بدورها بتشكيل نسيج ليفي في الأماكن التي حدثت فيها خسارة في البرانشيم الكبدي.

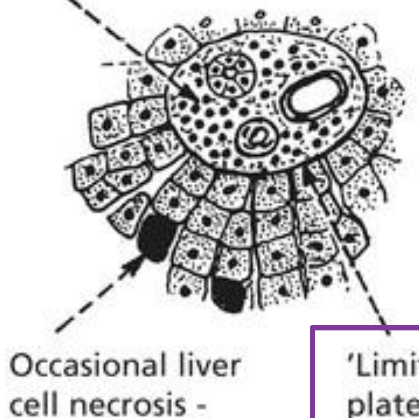

蓉 يجب أن نعلم أنه في أي أذية كبدية مزمنة يوجد توازن بين تطور وتراجع هذا التليف، إلا أن هذا التوازن يميل باتجاه **تطور التليف** في المرض المزمن **الفعال**، وباتجاه **التراجع** في حال **الشفاء** (كالإقلاع عن الكحول)، هذا الأمر يعني أن تشكل الندبة قد يكون **عكوساً في مراحله الأولى**، إلا أن استمرار تطوره يفضي إلى مرحلة **غير عكوسة** ألا وهي التشمع Cerrhosis (الذي يفقد الكبد فيه وظيفته بسبب التليف الحاصل).

蓉 حيث أن **التليف Fibrosis** -في مرحلته 4- هو المرحلة النهائية **لمعظم** أمراض الكبد المزمنة. وهو أحد المعيارَين المطلوبَين **لتشخيص التشمع**، حيث أن المعيار الآخر هو العقيدات التجددية.

ثالثاً: الالتهاب والمناعة

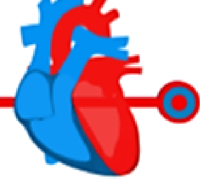
- يجب ألا يغيب عن أذهاننا أن أذية الكبد في التهابات الكبد الفيروسية لا تنجم عن الفيروس بحد ذاته، وإنما عن **الارتكاس المناعي** (بالبالعات **واللمفاويات التائية السامة للخلايا CD8+ بشكل رئيسي**) تجاه الخلايا المخموجة بالفيروسات.
- وهنا يجدر الإشارة إلى فكرة هامة، وهي أن **الالتهاب الفيروسي الحاد**، بالرغم من كونه حاداً إلا أن الرشاحة الالتهابية فيه تكون على حساب **اللمفاويات** بشكل رئيسي وليست على حساب العدلات كما هو متوقع[3]، والسبب -الفيروسي- هو الذي يلعب دوراً في تحديد نوع الرشاحة.
- هام: تشاهد الرشاحة الالتهابية -في أي التهاب كبدي بغض النظر عن السبب- بشكل أساسي في **المسافات البابية**[4]، وفي الإصابات الأشد تخترق الرشاحة **الصفيحة المحددة Limiting plate** للمسافة البابية منتشرة ضمن النسيج الكبدي عبر **أشباه الجيوب**.

> **الصفيحة المحددة Limiting plate**: هي حلقة الخلايا الكبدية الأولى المحيطة بالمسافة البابية.

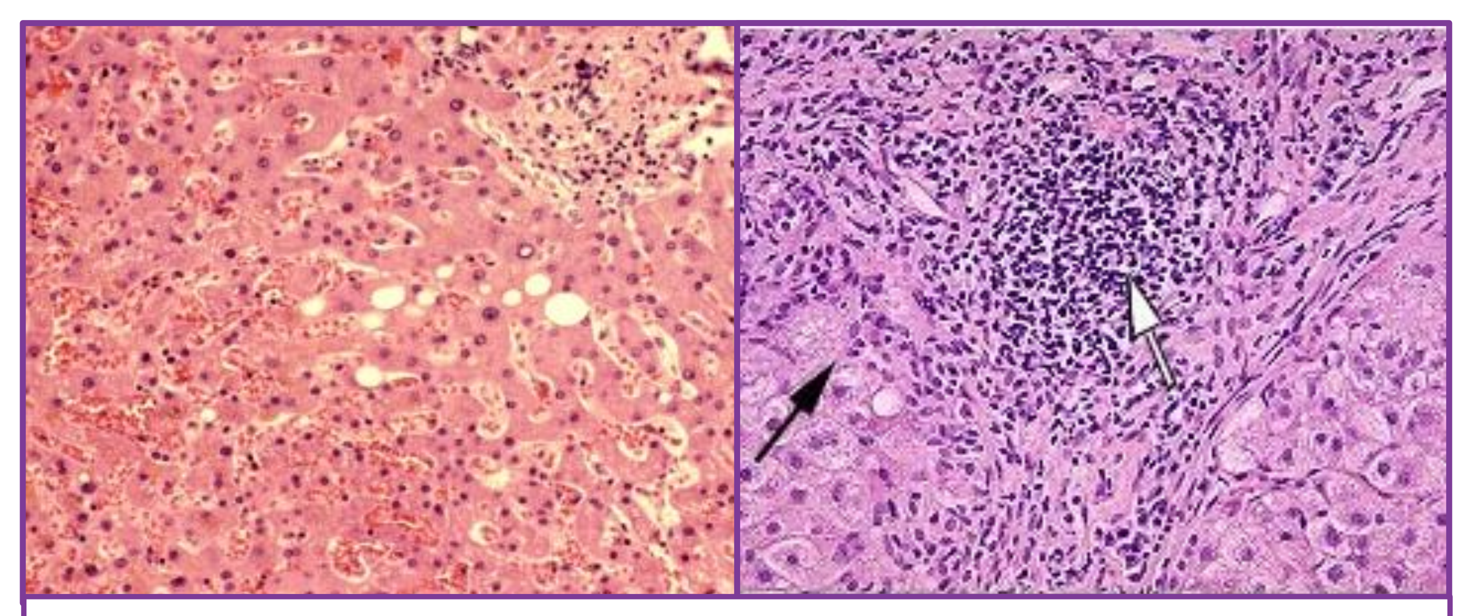


[3] يوجد مثال هام على الرشاحة الالتهابية **بالعدلات** عند الحديث عن أمراض الكبد، وهو التهاب الطرق الصفراوية الراجع (الصاعد) Ascending Cholangitis (جرثومي المنشأ – بسبب الركودة الصفراوية الناجمة عن عائق ما)، وكذلك التهاب الكبد الكحولي، فيما عدا ذلك تكون الرشاحة بوحيدات النوى عادةً.

[4] المسافة البابية هي المنطقة الأولى التي يصلها الدم في النسيج الكبدي لذلك هي المنطقة الأولى التي تصلها الرشاحة الالتهابية.

- ✧ وبسبب الأذية الحاصلة، يترافق النخر والرشاحة الالتهابية بدرجة ما من <u>التليف وتشكيل الندبة</u>.
- ✧ وانطلاقاً من الحدثيتين المشاهدتين في سياق التهابات الكبد (الرشاحة الالتهابية والنخر من جهة، والتليف من جهة أخرى)، تم إيجاد معايير معينة لتقييم التهابات الكبد نعتمد فيها على:
  - <u>الدرجة grade</u>: وتعبّر عن <u>الفعالية النخرية الالتهابية Necroinflammatory Activity</u>، فالدرجة الأقل (الأفضل إنذاراً) تشير للحالة التي لا تتجاوز فيها الرشاحة الالتهابية <u>المسافات البابية</u>، بينما وصول هذه الرشاحة إلى <u>أشباه الجيوب الكبدية</u> يعبر عن درجة أعلى وإنذار أسوأ.
  - <u>المرحلة stage</u>: وتعبر عن <u>شدة التليف</u> المرافق للحدثية الالتهابية، وبالتالي ميل المرض <u>للإزمان</u>، حيث تشير <u>المرحلة الأعلى - 4 – للتشمع</u>.



نشاهد في الصورة اليسرى الرشاحة الالتهابية محصورةً في المسافة البابية، غير مخترقةٍ للصفيحة المحددة ← درجة منخفضة وإنذار جيد، بينما نلاحظ في الصورة اليمنى وصول الرشاحة الالتهابية لأشباه الجيوب الكبدية ← درجة أعلى وإنذار أسوأ.

والآن وبعد أن انتهينا من الحديث عن أسباب الأذية الكبدية بشكل عام وآلية حدوثها، وقبل الخوض في تفاصيل الأمراض التي تصيب الكبد سنتطرق لمفهوم <u>قصور الكبد</u> <u>Liver Failure</u>..

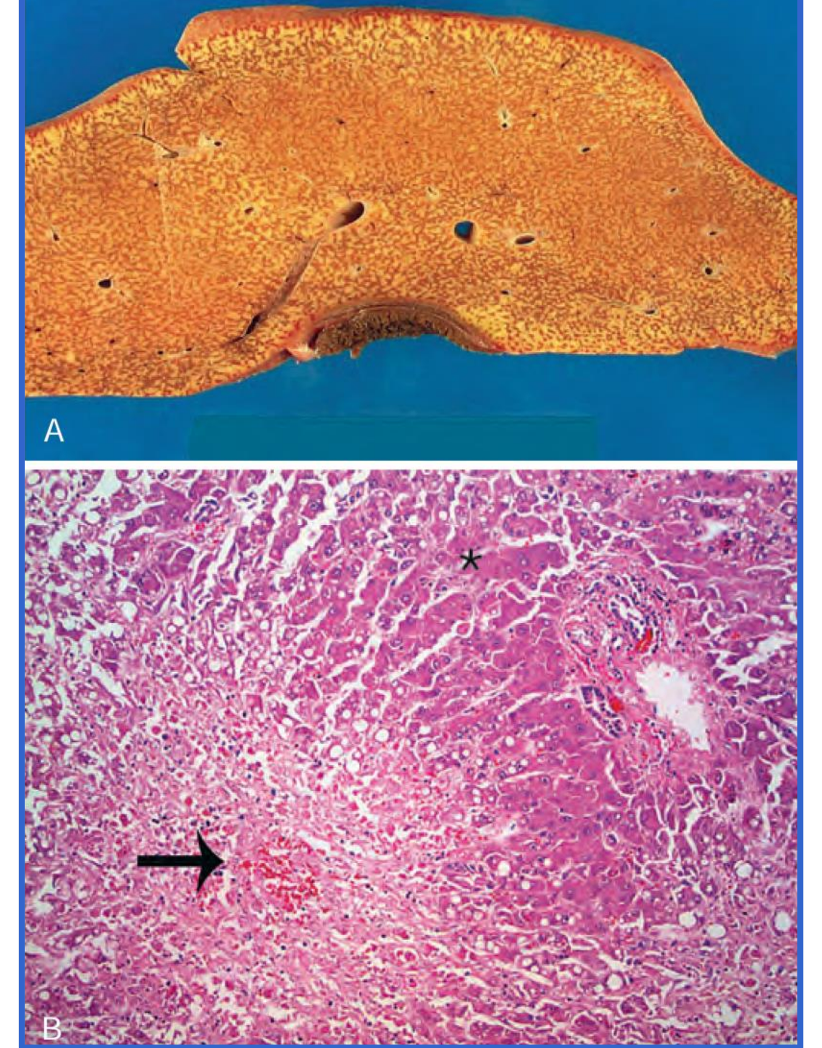


Liver Failure قصور الكبد

وهو **الحالة السريرية الأشد** الممكن مصادفتها في سياق **أي مرض كبدي**، والذي إما أن يكون ناجماً عن **دمار مفاجئ وهائل في البرانشيم الكبدي** فيدعى **بقصور الكبد الحاد**، أو أن يكون نتيجة **تطور لمرض كبدي مزمن مترقي على مدى سنوات أو عقود** من الزمن **ليدعى قصور الكبد المزمن**.

Acute liver failure القصور الكبدي الحاد

- هو بالتعريف داء كبدي حاد (مترافق مع اعتلال دماغي كبدي واعتلال التخثر) **تطور خلال أقل من 6 أشهر** في ظل **غياب أي مرض كبدي سابق**.
- يعد هذا المصطلح **مرادفاً لقصور الكبد الصاعق Fulminant liver failure**.
- يتظاهر مجهرياً بأحد شكلين (الأول هو الأكثر شيوعاً):



➘ **نخر كبدي واسع Massive hepatic necrosis** يسبب خسارةً كبيرةً في البرانشيم الكبدي، أشيع سبب له هو **الأسيتامينوفين acetaminophen** (الباراسيتامول)، يليه التهابات الكبد الفيروسية الحادة A و B، **ونشير لكون هذه الحالة مهددة للحياة (قد تكون قاتلة)**.

في الصورة المجاورة: A: نخر كبدي واسع كما يبدو عيانياً، B: مجهرياً: يشير السهم إلى وريد مركزي ونلاحظ أن النخر -في هذه الحالة وهي التسمم بالأسيتامينوفين- أشد ما يكون حوله (المنطقة 3)، بينما تشير النجمة إلى نسيج كبدي سليم.

من المهم جداً أن نعلم أن الخزعة **غير مطلوبة للتشخيص**.

تنكس دهني -أو تشحم- منتشر صغير الحويصلات Diffuse Microvesicular Steatosis:

وهي حالة نادرة يحدث فيها تسمم في عدد كبير من الخلايا الكبدية بدون تموت ملحوظ في البرانشيم الكبدي، حيث نلاحظ قطيرات شحمية صغيرة منتشرة في البرانشيم الكبدي تعبر عن الأذية الموجودة، ويفسر تراكم الشحوم في الخلايا الكبدية -في هذه الحالة الموافقة لقصور الكبد الحاد- بفقدان الخلايا الكبدية لقدرتها على تصنيع البروتينات الرابطة للشحوم (فلا يمكن للخلايا الكبدية أن تصدّر الشحوم بشكلها الحر، وإنما تصدرها بشكل **Lipoproteins**، الأمر الذي يؤدي لتراكم الشحوم في الخلايا الكبدية)

يحدث هذا التظاهر لقصور الكبد الحاد في سياق التسمم **بعدد من الأدوية**، ولعلّه من أهم الأمثلة على ذلك هو **متلازمة Reye**.

> متلازمة Reye:
>
> هي **قصـور كبد حاد** سـببه **التسـمم بالأسـبيرين**، وذلك عند اسـتخدامه عند **الأطفال** المصابين بخمج **فيروسي** (كالحماق أو الإنفلونزا).

ملاحظة:

- عندما يوجد تشحم كبد **منتشر** صغير الحويصلات ← يدلنا على قصور كبد.
- بينما وجود **قطيرات** شحمية **عابرة** ← يدل على وجود أذية لكنها غير خطيرة.

أسباب القصور الكبدي **الحاد** (مجموعةً بأوائل الحروف ABCDEF)

A: **Acetaminophen (السيتامول), hepatitis A, autoimmune hepatitis.**

B: **Hepatitis B.**

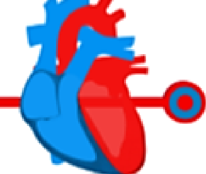
C: **Hepatitis C, cryptogenic (مجهول السبب).**

D: **Drugs/toxins, hepatitis D.**

E: **Hepatitis E, esoteric causes (Wilson disease, Budd-Chiari).**

F: **Fatty change of the microvesicular type (fatty liver of pregnancy, valproate, tetracycline, Reye syndrome).**





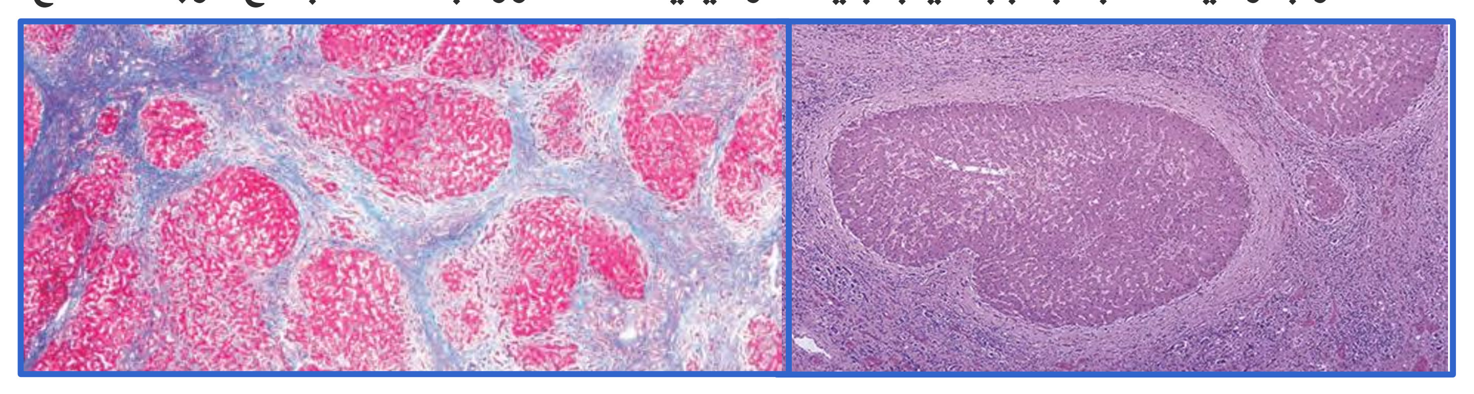
القصور الكبدي المزمن Chronic liver failure والتشمع Cirrhosis

- قصور الكبد المزمن هو التظاهرات السريرية الناجمة عن فشل الكبد بقيامه بوظائفه، أما التشمع فهو التبدلات النسيجية المشاهدة -غالباً- في سياق قصور الكبد المزمن.
- يترافق قصور الكبد المزمن **غالباً** مع **التشمع Cirrhosis**، وهو حالة معرّفة بتحوّل منتشر في كامل الكبد إلى **عقيدات تجددية برانشيمية** محاطة بشرائط **ليفية**.
- على الرغم من ذلك لا تقود كافة حالات التشمع إلى قصور كبدي مزمن، ولا يشترط أن تصل جميع أمراض الكبد المزمنة في مراحلها النهائية إلى التشمّع[5].
- إن الخزعة غير مطلوبة لتشخيص التشمع (يمكن تأكيد التشخيص سريرياً وشعاعياً)، إلا أن الخزعة قد يُلجأ إليها لدراسة سبب التشمع (فهو -كما ذكرنا- مآل معظم الأمراض المزمنة).

التشمع Cirrhosis

- هو آفة **غير قابلة للتراجع** (في معظم الحالات)، وهو المرحلة النهائية للأذيات الكبدية **المزمنة** عبر عدة شهور أو سنوات، يتميز مجهرياً بمعيارين هامّين:
  - **تليف** واصل بين المسافات البابية Portal Bridging fibrosis.
  - استبدال الفصوص المسدّسة الطبيعية للكبد **بالعقيدات التجددية**.

  (بشكل منتشر في كامل الكبد.)
- الأمر الذي يؤدي إلى حدوث خلل في علاقة الخلايا الكبدية -السليمة- بالبنى الوعائية ← اضطراب وظيفة الكبد بسبب غياب بنيته الوظيفية ← قصور كبد متناسب مع درجة التشمع.



يُستخدم **ملوّن ثلاثي الكروم Trichrome Stain** لإظهار التليف -غير الطبيعي- في الكبد (الصورة اليسرى -يلوّن ألياف الكولاجين بلون أزرق)، لكن نادراً ما يُلجأ إليه -وذلك في المراحل الباكرة جداً من التليف- لأن التشمع غالباً ما يكون واضحاً بالتلوين العادي (الصورة اليمنى).

[5] أمثلة للاطلاع: التشمع الصفراوي البدئي PBC، والتصلب الصفراوي البدئي، هي من أمراض الكبد المزمنة التي لا تصل حتى في مراحلها النهائية إلى التشمع بشكله الكامل، بالمقابل فإن كل من التهاب الكبد C المزمن المعالَج والتهاب الكبد B المزمن المثبّط قد لا يصلا إلى المراحل النهائية من القصور بالرغم من التشمع الحاصل. Robbins



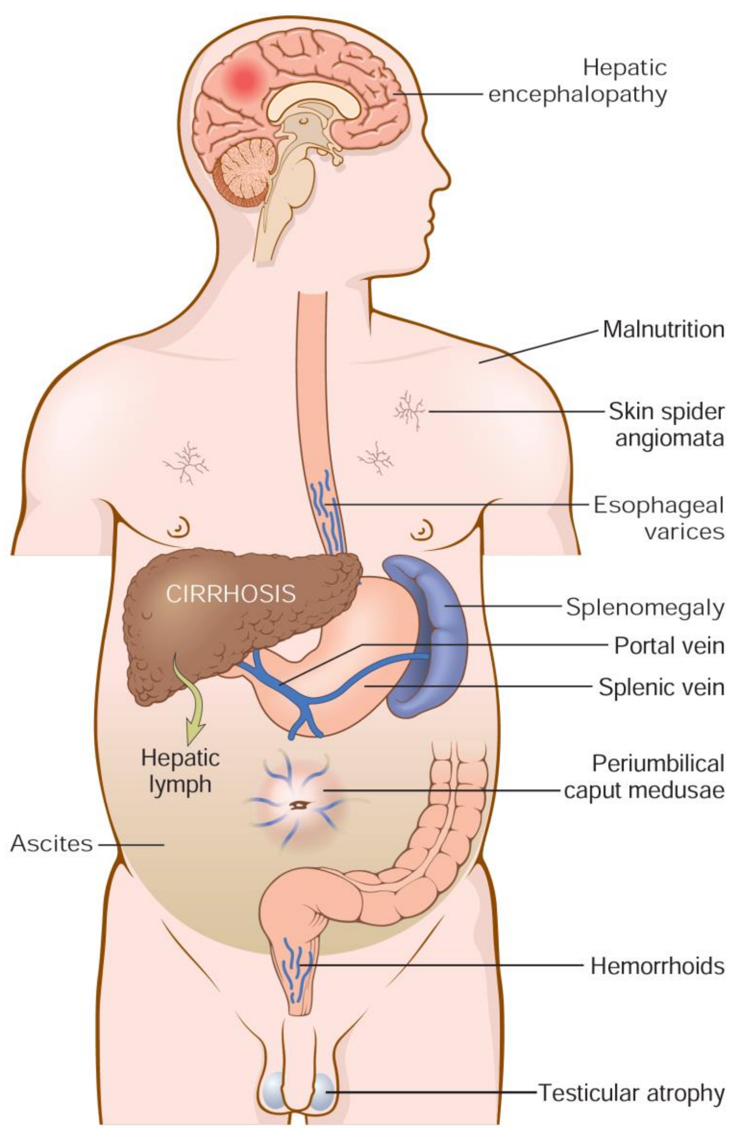
يعدّ التشمع من أهم عوامل خطورة سرطانة الخلية الكبدية HCC.

أسبابه:

- كحولي Alcoholic.
- NAFLD.
- تال لنخر Post-necrotic (فيروسي).
- صفراوي Biliary: بدئي أو ثانوي.
- لينك وهو تغذوي[6] Laennec's (nutritional).
- مناعي ذاتي.
- استقلابي (ويلسون، Hemochromatosis، عوز α 1 antitrypsin).

تصنيف التشمع:

- Micronodular صغير العقيدات:
  أصغر من 3 مم.
- Macronodular كبير العقيدات:
  أكبر من 3 مم.



التظاهرات السريرية:

- فرط توتر وريد الباب وما ينتج عنه (دوالي أسفل مري، دوران جانبي..).
- ضخامة طحال.
- يرقان.
- حبن.
- تأثيرات إستروجينية (مثل العنكبوت الوعائي والتثدي عند الرجال).
- فقر دم واضطراب التخثر.
- اعتلال دماغي كبدي.

[6] حيث يؤدي عوز البروتين إلى عجز الكبد عن تصدير الشحوم لخارج الخلايا الكبدية (بسبب عدم قدرته على تصنيع الـ Lipoproteins)، الأمر الذي يتسبب بتراكم الشحوم ضمنه ومن ثم التشمع.

تعتبر المشاكل الوعائية من أخطر التظاهرات في سياق التشمع، حيث تكون **دوالي المري** مسؤولة عن نسبة كبيرة من حالات الوفاة بسبب التشمع.

ننتقل الآن للحديث عن أمراض الكبد بالتفصيل (التهابات الكبد الفيروسية وغير الفيروسية، آفات الكبد الاستقلابية، الوعائية، الورمية، الصفراوية)..

التهابات الكبد الفيروسية VIRAL HEPATITIS

- قد يؤدي مصطلح **التهاب الكبد Hepatitis** إلى بعض الخلط، لذلك لا بد من إيضاح أن هذا المصطلح يشمل:
  - التهابات الكبد الفيروسية (**بالفيروسات ذات الألفة الكبدية Hepatotropic Viruses** وهي الفيروسات A, B, C, D, and E).
  - كما يشمل وصفاً للأنماط النسيجية المشاهدة في الأذية الكبدية **الحادة والمزمنة**، سواءً أكانت مسببةً بالفيروسات الأليفة للكبد أو بالفيروسات الجهازية الأخرى، أو حتى بالأذيات **المناعية الذاتية**، والأذيات المحرضة **بالأدوية أو السموم أو الكحول**.

أولاً - التهابات الكبد بالفيروسات ذات الألفة الكبدية

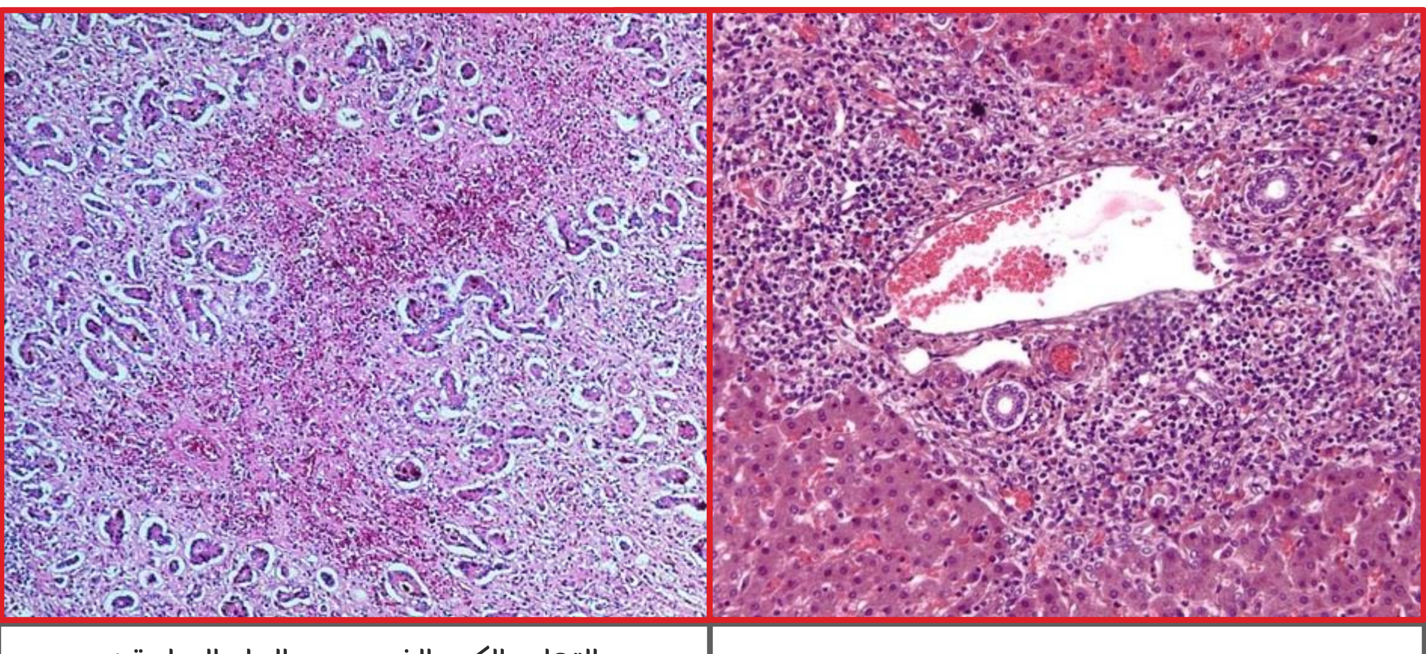
- أي الفيروسات ذات الولع الكبدي وهي A,B,C,D,E.
- تحت المجهر، يبدو الخمج بهذه الفيروسات متشابهاً، حيث ينتج عنه التهاب يتدرج بالشدة بدءاً من **بعض اللمفاويات** المنتشرة في المسافة البابية في **الحالات الخفيفة**، إلى أن نصل إلى التهاب الكبد الصاعق Fulminant الذي يتصف **بانهيار كلي للفصوص الكبدية؛ النخر الكبدي الواسع** وذلك في **الحالات الشديدة**.
- نشاهد في كل الأنماط الفيروسية العديد من المستضدات الفيروسية والأضداد النوعية في المصل، ولهذه الأضداد والمستضدات دور هام في التشخيص ومراقبة العلاج.
- **أما عن سير الأذية الكبدية بهذه الالتهابات نلاحظ أنها تنتهي إلى:**
  1. **الشفاء التام** (وهو المصير الأشيع).
  2. أو الالتهاب المزمن الذي يقود **للتشمع** (وهو ليس نادراً).
  3. أو سرطانة الخلية الكبدية HCC (وهي نهاية غير شائعة للالتهابات بالفيروسات الكبدية).
  4. **الوفاة** (غير شائعة أيضاً).

سريرياً:

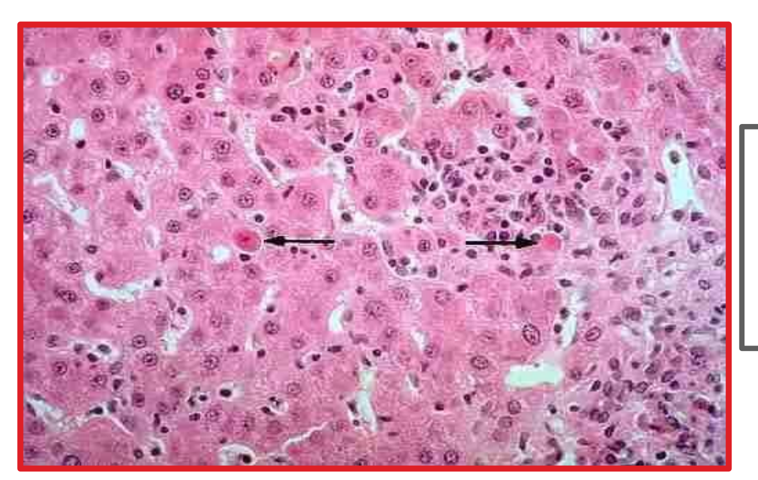
- ❖ يرقان، وبول غامق، مع براز حواري Chalky stool.
- ❖ أعراض بادرية عامة Viral prodrome Symptomes [7].
- ❖ إصابة الطرق التنفسية العلوية بما يشبه الزكام (Flu like syndrome).

مجهرياً:

بالخزعة والدراسة النسيجية نشاهد أجسام **كونسلمان** Councilman (بلون إيوزيني) مشيرةً لوجود الاستماتة الخلوية، كما نشاهد **الرشاحة اللمفاوية والنخر الخلوي**.



التهاب الكبد الفيروسي الحاد الصاعق: "FULMINANT" Acute Viral Hepatitis نلاحظ النخر الكبدي الواسع	رشاحة التهابية يتوضع أغلبها في المسافة البابية Chiefly Portal Inflammation



نشاهد في هذه الصورة أجسام كونسلمان الأيوزينية
"Councilman" Bodies

[7] للاطلاع: حمى – ضخامة كبدية مؤلمة – ارتفاع الأنزيمات الكبدية – ارتفاع تعداد اللمفاويات (Goljan).

مخطط هام يوضح سير الخمج بفيروس التهاب الكبد B

الخمج بفيروس التهاب الكبد B

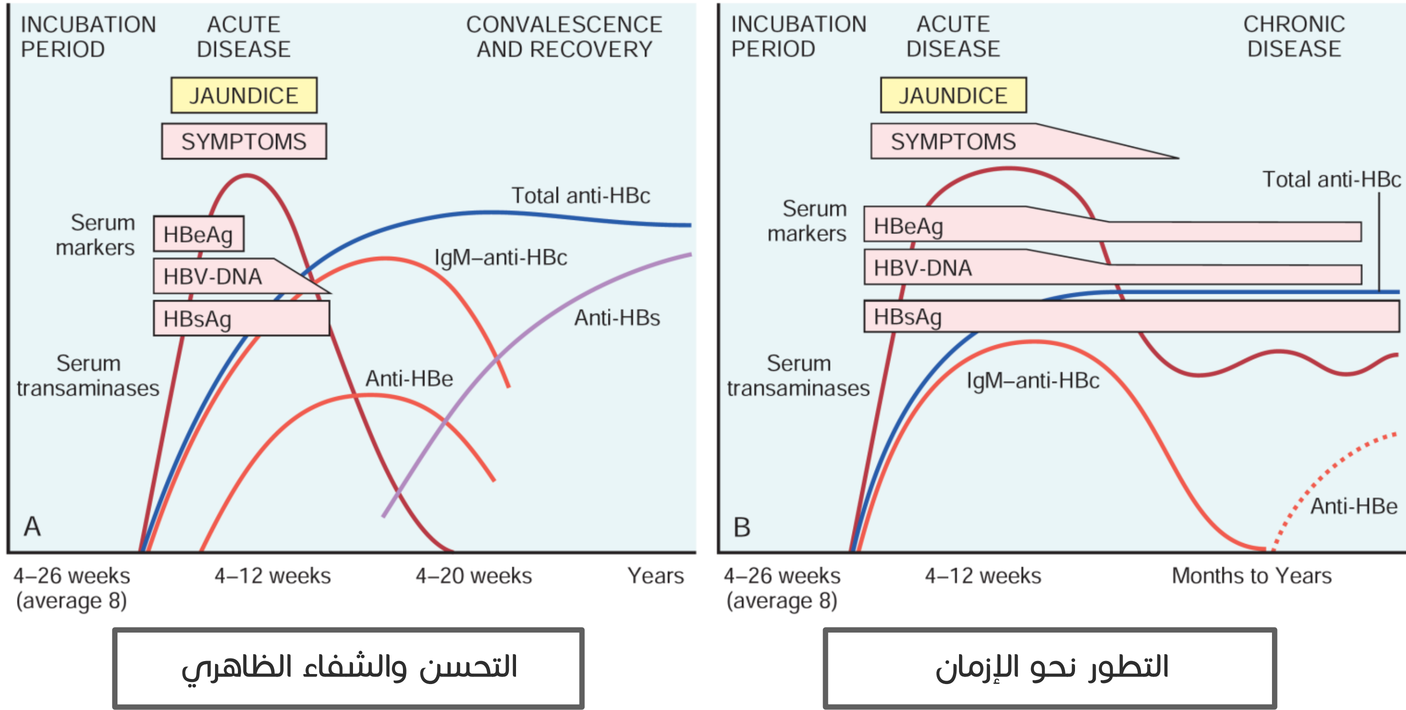
- تحت سريري 60-65٪
  - شفاء 100٪
- التهاب الكبد الحاد 20-25٪
  - شفاء 99٪
  - التهاب كبد صاعق 1٪>
    - وفاة
- الإزمان
  - حامل للفيروس سليم ظاهرياً 5-10٪
  - التهاب الكبد المزمن 4٪
    - تحسّن ظاهري
    - تشمع 20-30٪
      - وفاة
    - و / أو
    - سرطانة الخلية الكبدية 10٪
      - وفاة

مخطط هام يوضح سير الخمج بفيروس التهاب الكبد C

الخمج بفيروس التهاب الكبد C

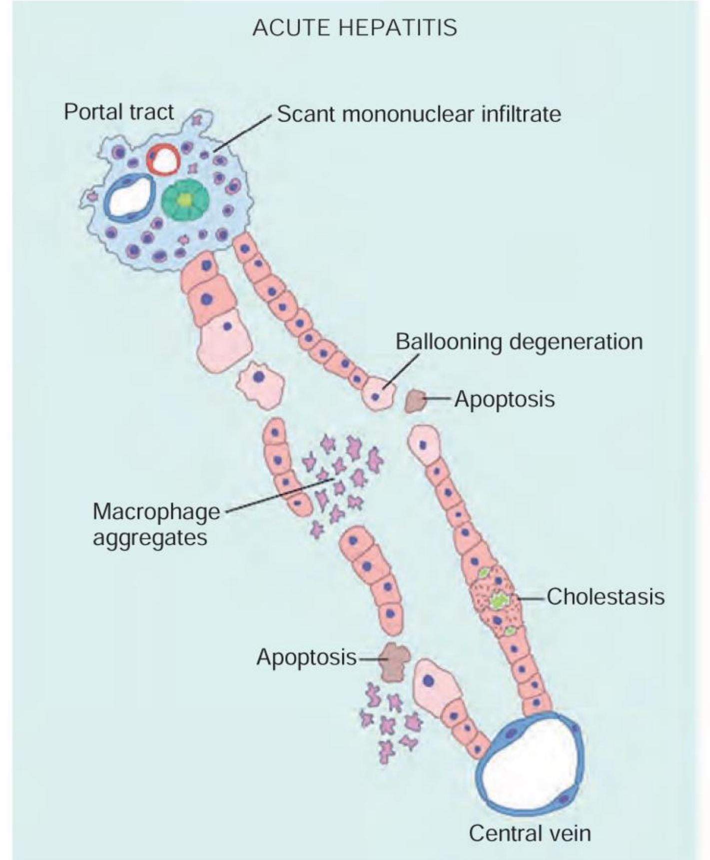
- شفاء 15٪
- التهاب كبد مزمن 85٪
  - آفة مستقرة 80٪
  - تشمع كبد 20٪
    - وفاة 50٪
    - تشمع مستقر 50٪
    - سرطانة الخلية الكبدية
      - وفاة
- التهاب كبد صاعق (نادراً)

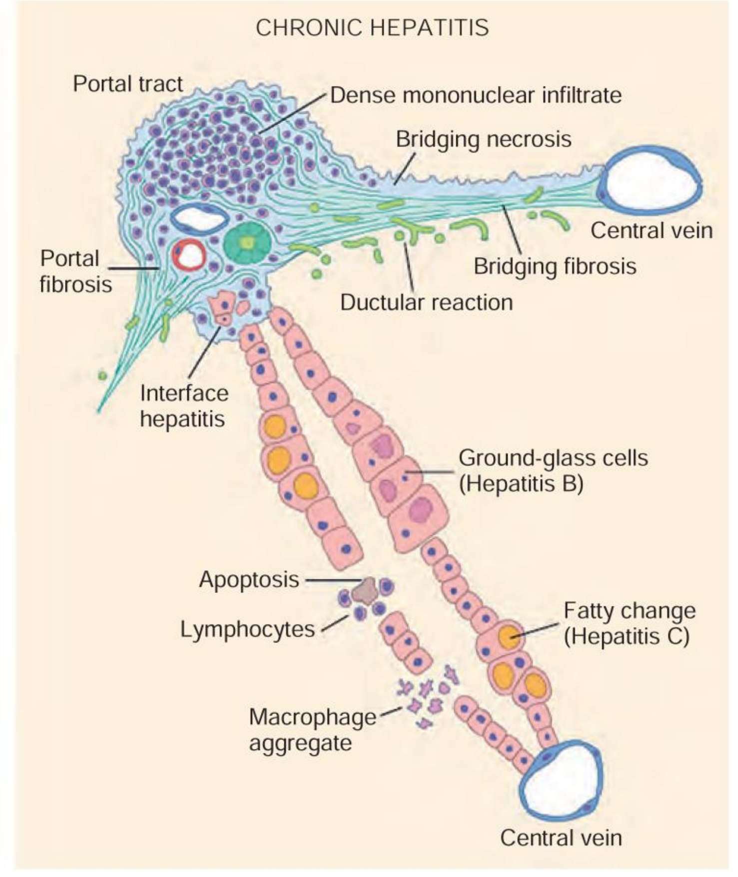
هاااام	فيروس التهاب الكبد C	فيروس التهاب الكبد B
الشيوع	أقل	أكثر بنسبة أربع أضعاف
الخطر في الطور الحاد	أقل	أكثر
إمكانية التطور لالتهاب مزمن	Chronic - أكثر	أقل
الارتباط بسرطانة الخلية الكبدية	Cancer - أكثر	أقل



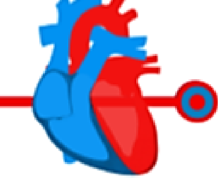
يظهر المخطط التبدلات المصلية للمستضدات الفيروسية والأضداد في كل من حالتي الشفاء والإزمان في حالة الخمج بفيروس التهاب الكبد B، أهم ما يجب ملاحظته هو أن الإزمان معرّف بإيجابية HBsAG لمدة تزيد عن 6 أشهر، وأن الشفاء معرّف بإيجابية Anti HBsAB.

صورة تُظهر التبدلات النسيجية المشاهدة في التهابات الكبد الفيروسية الحادة والمزمنة



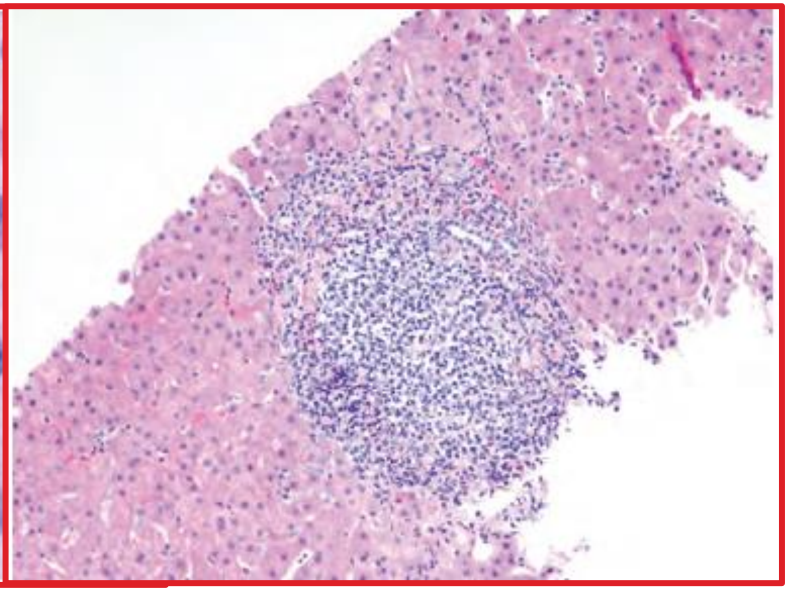




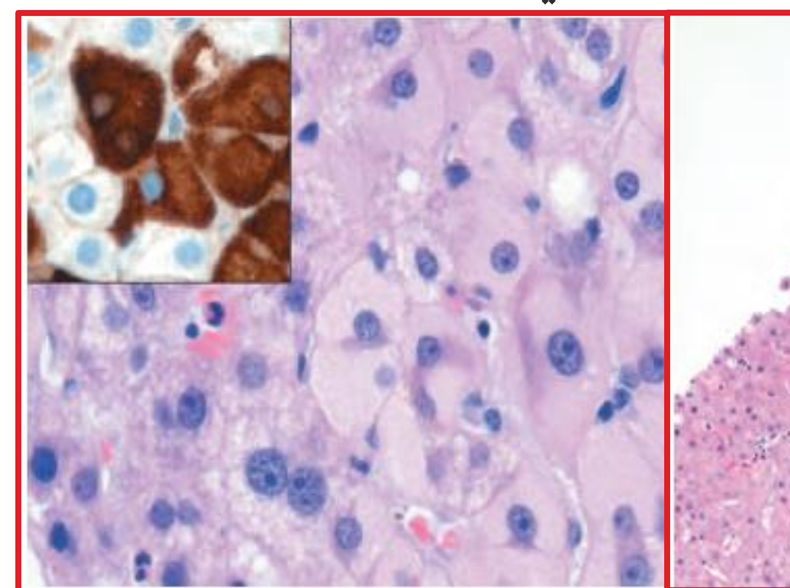


بعض الملاحظات على التبدلات النسيجية المشاهدة في التهابات الكبد الفيروسية الحادة والمزمنة:

- يشاهد كل من النخر والاستماتة الخلوية في كل من الالتهاب الحاد والمزمن.
- رشاحة التهابية وحيدة النوى (بالعات + لمفاويات) في المناطق التي أصابها النخر الخلوي يعتمد تجاوزها للمسافات البابية على تزايد شدة وفعالية الحدثية الالتهابية (الدرجة Grade (حادة كانت أم مزمنة))، حيث قد تشكل في الحالات الشديدة جسوراً من النخر الخلوي واصلة بين المسافات البابية أو بين الأوردة المركزية، أو بين المسافات البابية والأوردة المركزية.
- تتجدد الخلايا الكبدية لتعوض عن الخلايا الكبدية المتموتة في الحالات الحادة والمزمنة أيضاً.
- يُشاهد التليّف وتشكل الندبة في الحالات المزمنة فقط (فهو الذي يحدد ميل الالتهاب للإزمان بحسب شدة التليف الحاصل كما ذكرنا سابقاً؛ المرحلة Stage).
- يتميز التهاب الكبد المزمن بالـ HBV بمنظر الزجاج المغشّى Groung-glass الذي تأخذه الخلايا الكبدية المخموجة بالفيروس، علماً أن السبب وراء هذا المنظر هو تراكم المستضد HBsAG بداخلها.
- بينما يتميز التهاب الكبد المزمن بالـ HCV بميل اللمفاويات للتجمّع بشكل جريبات في المسافات البابية، بالإضافة لوجود تبدلات شحمية في بعض الخلايا الكبدية المبعثرة.



صورة مجهرية تبيّن جريب لمفاوي في المسافة البابية في سياق التهاب كبد مزمن بالـ HCV



منظر الزجاج المغشى بالتلوين العادي وبالتلوينات المناعية في سياق التهاب كبد مزمن بالـ HBV

بعض المفاهيم عن التهابات الكبد الفيروسية

- ❖ لا يمكن أن يسبب فيروس التهاب الكبد A أو E التهاباً مزمناً للكبد، فلا يسببان إلا **التهاباً حاداً**، لكن يجب أن نضع في الحسبان أن الـ HEV:
  - ○ يمكن أن **يزمن** في حالات خاصة **كالمثبطين مناعياً ومرضى زرع الأعضاء**.
  - ○ يمكن أن يسبب التهاباً حاداً **صاعقاً** (قصور كبدي حاد) عند **الحوامل** (قد يكون مميتاً).
- ❖ يمكن لفيروسات التهاب الكبد B, C, D أن تسبب **التهاب كبدٍ مزمناً**.
- ❖ الخلايا الالتهابية الأساسية في كلا الالتهابين الحاد والمزمن هي **الخلايا اللمفاوية T**، وإنما يختلف التهاب الكبد الحاد عن المزمن بنمط الأذية وليس بطبيعة الرشاحة الالتهابية ونوعها.
- ❖ في التهاب الكبد **المزمن** الفيروسي، فإن أكثر ما تفيد فيه **الخزعة** هو تحديد **درجة** المرض **ومرحلته**، وبناءً عليه نقرر فيما إذا كان المريض سيخضع للعلاجات الشاقة المضادة للفيروسات.
- ❖ إن مرضى التشمع الناتج عن الالتهابات الكبدية الفيروسية C أو B، الذين **قضوا وقتاً طويلاً** مع هذا التشمع، يعدون تحت **خطرٍ عالٍ** لتطوير **سرطان خلية كبدية**.

ثانياً- الفيروسات الجهازية Systemic viruses

من الهام جداً أن نعلم أن إصابة الكبد بالفيروسات ليست حِكراً على الفيروسات ذات الألفة الكبدية A, B, C, D, & E، إنما هناك العديد من الفيروسات (وحتى العوامل الخامجة غير الفيروسية) الأخرى التي يمكن أن تصيب الكبد، وإنما سميت الفيروسات ذات الألفة الكبدية بهذا الاسم لأنها أكثر الفيروسات إصابةً للكبد...

وسنتطرق للفيروسات الجهازية التي يمكن أن تصيب الكبد:

- ❖ **EBV**: قد نشاهد التهاب كبد خفيف الشدة، بالترافق مع **داء كثرة الوحيدات الخمجي** المسبب بفيروس إبشتاين بار.
- ❖ الفيروس المضخم للخلايا **Cytomegalovirus (CMV)**، فيروس **الهربس (الحلأ) HSV**، والفيروس الغداني **Adenovirus**، قد تسبب التهاباً كبدياً وبشكل خاص عند **حديثي الولادة والمرضى المثبطين مناعياً**.
- ❖ الحمى الصفراء **(فيروس الحمى الصفراء)**، وهو سبب رئيسي وخطير لالتهاب الكبد في المناطق المدارية.

التهابات الكبد غير الفيروسية

❖ الأخماج غير الفيروسية:

- الجراثيم: العنقوديات المذهبة وذلك في حالة الصدمة سمية، والسلمونيلا التيفية واللولبية الشاحبة (السفلس).

كما يمكن لسلبيات الغرام أن تصيب الشجرة الصفراوية بسبب الانسداد الجزئي أو الكلي في مجرى الصفراء (حصاة مثلاً) وتؤدي لالتهاب الطرق الصفراوية الصاعد Ascending Cholangitis.

- الطفيليات: كالملاريا، واللايشمانيا الحشوية، ومنشقات الجسم "schistosomiasis"، والمشوكة الحبيبية "echinococcosis" (التي تسبب الكيسة العدارية Hydatid cyst)، وبعض الديدان المثقوبة trematodes كالمتورقة الكبدية Fasciola Hepatica.

الأميبا (المتحولات الحالة للنسج Entamoeba Histolytica): وتؤدي لخراجات في الكبد ولكن قلت مشاهدتها بسبب تطور علاجها.

❖ التهاب الكبد المناعي الذاتي.

❖ التهاب الكبد الكحولي.

❖ أذيات الكبد الدوائية والسمية Drug- or Toxin-Induced Liver Injury.

التهاب الكبد المناعي الذاتي Autoimmune Hepatitis

التهاب الكبد المناعي الذاتي هو التهاب كبد يتظاهر بشكل حاد أو مزمن مترقي،

يتميز بجميع صفات الأمراض المناعية الذاتية: الاستعداد الوراثي، الترافق مع الأمراض المناعية الذاتية الأخرى، وجود الأضداد المناعية الذاتية Autoantibodies، والاستجابة علاجياً للتثبيط المناعي.

❖ هناك **نمطان** بدئيان من التهاب الكبد المناعي:

	النمط الأول	النمط الثاني
الفئة المستهدفة غالباً	النساء في أواسط العمر	الأطفال والمراهقين
الأضداد المتورطة بالمرض	أضداد العضلات الملس ASMA أضداد النوى ANA	أضداد الكبد والكلية الصغرورية Anti-LKM1

ASMA: Anti Smooth Muscle Antibodies, ANA: Antinuclear Antibodies, Anti-LKM1: anti-liver kidney microsomal autoantibodies

❖ سير المرض: إما أن يتطور المرض بسرعة متظاهراً **بالشكل الحاد** (التهاب كبد صاعق!)، أو أن يسير ببطء أكثر متظاهراً **بالشكل المزمن**، وكلا الشكلين قد يؤهبا **لقصور الكبد** (في حال عدم العلاج).

❖ تشكل الخلايا البلازمية (المصورة) (Plasma Cells) عنصراً بارزاً ووصفياً للرشاحة الالتهابية المشاهدة مجهرياً في **التهاب الكبد المناعي الذاتي** (لاحظ الخلايا البلازمية في الصورة المجاورة).

أذيات الكبد الدوائية والسمية Drug- or Toxin-Induced Liver Injury

نظراً لكون الكبد العضو الأهم المسؤول عن استقلاب الأدوية ونزع سميتها، فهو معرّض للأذية بطيف واسع جداً من الأدوية وحتى المواد البيئية والسموم الأخرى.

❖ غالباً ما يتم تشخيص أذية الكبد السمية أو الدوائية بالاعتماد على العلاقة الزمنية بين أذية الكبد والتعرض للدواء أو المادة السامة، وكذلك على الشفاء (عادةً) إثر إيقاف الدواء أو التعرض للمادة السامة، ويجب أن تكون الأذية الدوائية والسمية للكبد في تشخيصنا التفريقي دوماً في سياق أي أذية كبدية.

❖ تصنف معظم الأدوية والسموم التي تؤثر في الكبد إلى:

- سموم كبدية متوقعة التأثير Predictable hepatotoxins: تكون سميتها **معتمدة على الجرعة (المدة أو الكمية)** وتحدث لدى معظم الأفراد.
- سموم كبدية غير متوقعة أو فرادية Unpredictable or idiosyncratic hepatotoxins: غالباً ما تكون سميتها **غير معتمدة على الجرعة** وتحدث لدى بعض الأفراد نادراً.

❖ يمكن أن تسبب السموم الكبدية الأذية عبر إحدى الآليتين التاليتين:

- السمية الخلوية المباشرة: من خلال قيام الخلية الكبدية بتحويل المادة الأجنبية إلى مادة سامة فعالة.
- من خلال آليات مناعية: حيث يلعب الدواء ذاته أو إحدى مستقلباته دور ناشبة hapten ترتبط مع أحد البروتينات الخلوية محوّلةً إياه إلى مادة مستمنعة Immunogen.

❖ **أشيع السموم الكبدية التي تؤدي إلى قصور كبد حاد هو الأسيتامينوفين (الباراسيتامول).**

❖ **أشيع السموم الكبدية التي تؤدي إلى قصور كبد مزمن هي الكحول.**

جدول عرضه الدكتور -للاطلاع- يوضح أشيع أنماط الأذيات الكبدية السمية البيئية والدوائية مع الأدوية المسببة لها

Table 18-5 Patterns of Drug- and Toxin-Induced Hepatic Injury

Pattern of Injury	Morphologic Findings	Examples of Associated Agents
Cholestatic	Bland hepatocellular cholestasis, without inflammation	Contraceptive and anabolic steroids, antibiotics, HAART
Cholestatic hepatitis	Cholestasis with lobular necroinflammatory activity; may show bile duct destruction	Antibiotics, phenothiazines, statins
Hepatocellular necrosis	Spotty hepatocyte necrosis	Methyldopa, phenytoin
	Massive necrosis	Acetaminophen, halothane
	Chronic hepatitis	Isoniazid
Fatty liver disease	Large and small droplet fat	Ethanol, corticosteroids, methotrexate, total parenteral nutrition
	"Microvesicular steatosis" (diffuse small droplet fat)	Valproate, tetracycline, aspirin (Reye syndrome), HAART
	Steatohepatitis with Mallory-Denk bodies	Ethanol, amiodarone
Fibrosis and cirrhosis	Periportal and pericellular fibrosis	Alcohol, methotrexate, enalapril, vitamin A and other retinoids
Granulomas	Noncaseating epithelioid granulomas	Sulfonamides, amiodarone, isoniazid
	Fibrin ring granulomas	Allopurinol
Vascular lesions	Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease): obliteration of central veins	High-dose chemotherapy, bush teas
	Budd-Chiari syndrome	Oral contraceptives
	Peliosis hepatis: blood-filled cavities, not lined by endothelial cells	Anabolic steroids, tamoxifen
Neoplasms	Hepatocellular adenoma	Oral contraceptives, anabolic steroids
	Hepatocellular carcinoma	Alcohol, thorotrast
	Cholangiocarcinoma	Thorotrast
	Angiosarcoma	Thorotrast, vinyl chloride

HAART, highly active anti-retroviral therapy. Adapted from Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.

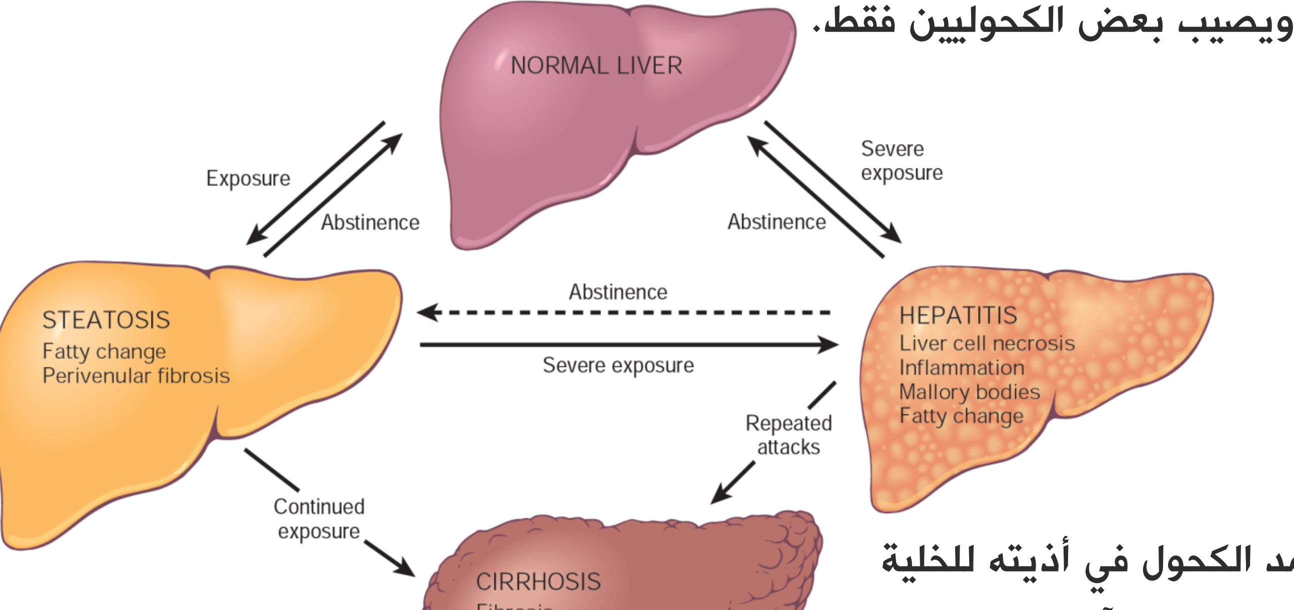
داء الكبد الكحولي Alcoholic Liver Disease

❖ داء الكبد الكحولي هو داء مزمن على العموم، يمكن أن يتسبب بثلاث أنماط من الأذيات الكبدية (توضح الصورة في الأسفل العلاقة فيما بين هذه الأنماط الثلاثة):

- تشحم الكبد Steatosis (Fatty Liver)، وهذه الأذية عكوسة إذ يمكن أن تتراجع بالإقلاع عن الكحول.
- التهاب الكبد الكحولي Alcoholic hepatitis (التهاب الكبد الشحمي Steatohepatitis): وهو تظاهر **حاد** يلي شرب كميات كبيرة من الكحول.

> يتميز مجهرياً بـ: 1- انتفاخ الخلايا الكبدية وتنخّرها. 2- أجسام Mallory-Denk (عبارة عن تكتلات أيوزينية بداخل الخلايا الكبدية المنتفخة. 3-رشاحة التهابية بالعدِلات (بالإضافة لوحيدات النوى).

- التشمّع Cirrhosis: إذ يحدث بدايةً **تليف شحمي Steatofibrosis مترقٍّ** مترافق مع اختلال تروية الكبد (بسبب اضطراب البنية الكبدية للفصوص مسدسة الشكل بسبب التليف) وصولاً للتشمع، علماً أن التشمع يحتاج 10 – 15 سنة من شرب الكحول ليتطور، ويصيب بعض الكحوليين فقط.



❖ يعتمد الكحول في أذيته للخلية الكبدية على آليات متعددة تتضمن:

- تغيرات في استقلاب الشحوم.
- نقص في تصدير البروتينات الشحمية (إطلاقها إلى الدوران) ← تراكم الشحوم.
- الأذية الخلوية بواسطة الجذور الأوكسجينية الحرة والسيتوكينات.

أدواء الكبد الاستقلابية Metabolic Liver Disease

تشمل العديد من الأمراض أهمها:

- داء الكبد الدهني غير الكحولي Nonalcoholic Fatty Liver Disease.
- داء ترسب الأصبغة الدموية Hemochromatosis.
- داء ويلسون Wilson Disease.
- عوز مضاد التربسين ألفا1 Alpha-1-antitrypsin deficiency.
- التهاب الكبد لدى حديثي الولادة Neonatal Hepatitis (وهي مجموعة واسعة من أمراض الكبد الموروثة أو الخمجية والتي تتظاهر بركودة صفراوية عند حديثي الولادة Neonatal Cholestasis).

تشحم الكبد غير الكحولي Nonalcoholic Fatty Liver Disease

❖ يشكل هذا المرض **طيفاً من الاضطرابات** التي يجمعها وجود **تشحم في الكبد عند غير الكحوليين**.

❖ هو أشيع أدواء الكبد الاستقلابية، ويترافق مع:

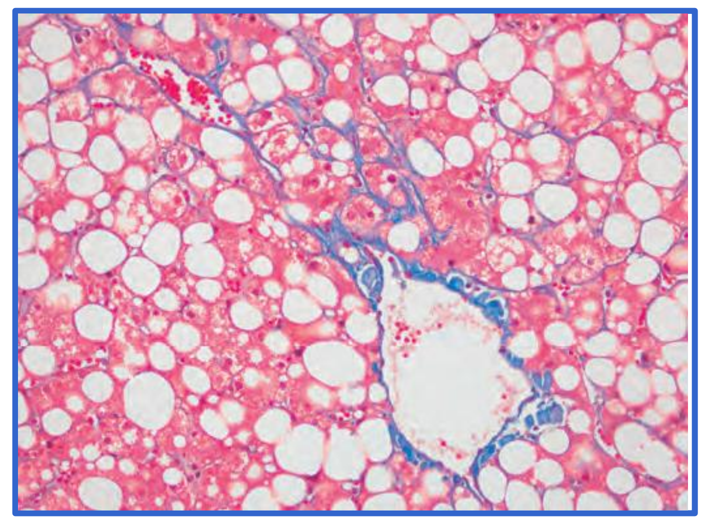
- المتلازمة الاستقلابية[8].
- البدانة.
- السكري من النمط الثاني، ومقاومة الإنسولين عموماً.
- اضطرابات شحوم الدم.
- ارتفاع التوتر الشرياني.

❖ تؤثر المشاكل السابقة بآليات مختلفة على **الاستقلاب في الخلية الكبدية** الأمر الذي يؤدي إلى تراكم الشحوم في الخلية، ومن ثم ارتكاس التهابي ونخر مسبّب بهذا التراكم.

مورفولوجيا:

❖ يبدي **تشحم الكبد غير الكحولي** كل **التغيرات المجهرية** التي تظهر في **أدواء الكبد الكحولية**؛ تشحم الكبد Steatosis، التهاب الكبد الشحمي Steatohepatitis، وتليف الكبد الشحمي steatofibrosis (انتبه أننا نتحدث عن التبدلات النسيجية وليس التظاهرات السريرية).

[8] **Metabolic syndrome** is a cluster of conditions — increased blood pressure, high blood sugar, excess body fat around the waist, and abnormal cholesterol or triglyceride levels — that occur together, increasing your risk of heart disease, stroke and diabetes.



❖ لكن تكون المميزات الخاصة بالتهاب الكبد الشحمي (انتفاخ الخلايا الكبدية - أجسام مالوري دِنك -الارتشاح بالعدلات) أقل وضوحاً في الـ NAFLD.

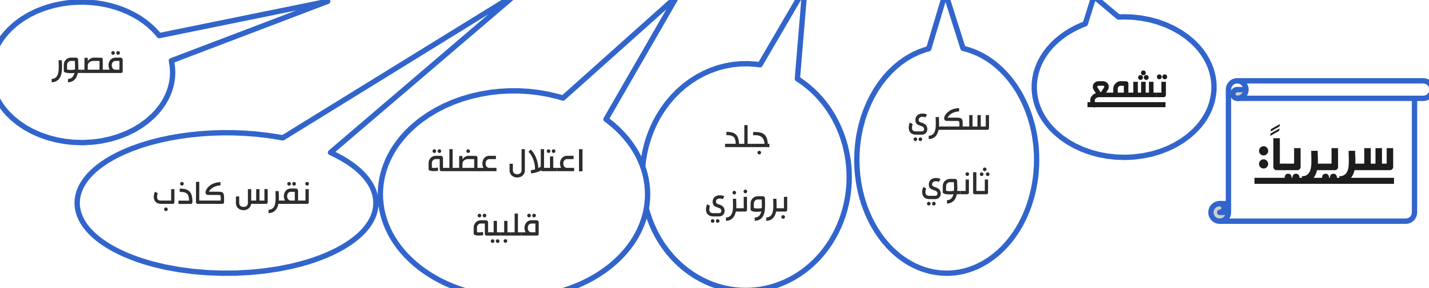
توضح الصورة المجاورة التليف الشحمي Steatofibrosis، لاحظ القطيرات الشحمية بالإضافة للتليف الواضح باللون الأزرق (تلوين ثلاثي الكروم).

سريرياً:

على الغالب يتظاهر المرض بتشحم كبد معزول فقط (لا عرضي)، لكن يمكن في حال استمرار الأذية دون معالجة السبب (تخفيض شحوم الدم، إنقاص الوزن، علاج مقاومة الإنسولين...) أن ينتهي الأمر **بالتشمع**، ثم من الممكن أن تنكسر المعاوضة ويصاب المريض **بالقصور الكبدي**، كما يؤهب الـ NAFLD **لسرطانة الخلية الكبدية HCC**.

داء ترسب الأصبغة الدموية Hemochromatosis

هو زيادة في حمل الحديد Iron overload، بحيث تؤدي هذه الزيادة إلى تراكمه في الأعضاء لاسيما الكبد، البنكرياس، الجلد، القلب، المفاصل، والغدد الصمّ، ويُقسم إلى:

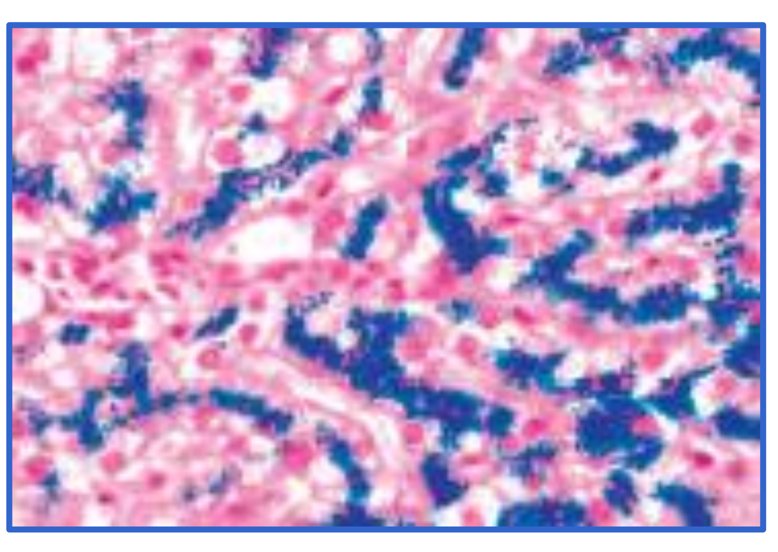


1. **داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي Hereditary Hemochromatosis (بدئي):** وهو الأشيع، ويحدث عادةً بسبب طفرة على الجين HFE الأمر الذي يؤدي إلى نقص في تشكيل بروتين الهبسيدين Hepcidin من الخلايا الكبدية، وهذا البروتين هو المنظم الرئيسي لامتصاص الحديد من الأمعاء (يثبط الامتصاص) ← يؤدي نقص هذا البروتين إلى زيادة امتصاص الحديد وتراكمه في الجسم ← Hemochromatosis.

2. **داء ترسب الأصبغة الدموية الثانوي Secondary Hemochromatosis:** يصاب به الأشخاص المعرضين **لنقل الدم المتكرر** (كمرضى فاقات الدم الانحلالية)، وعند زيادة الوارد الغذائي من الحديد، وكذلك في الآفات الكبدية المزمنة (نقص إنتاج الهبسيدين)، بالإضافة لأسباب أخرى...

❖ **مورفولوجياً**: أكثر ما يتراكم الحديد ضمن الكبد والبنكرياس، وذلك على شكل مركب يدعى Hemosiderin (عبارة عن اجتماع عدد كبير من جزيئات الفيريتين).

❖ بالتلوين العادي يتلون الهيموزيدرين باللون الأصفر الذهبي، الأمر الذي قد يختلط مع تراكم الأصبغة الصفراوية في سياق الركودة الصفراوية، وتراكم الليبوفوسين في سياق شيخوخة الخلايا الكبدية، لذلك نلجأ إلى تلوين أزرق البروسيا Prussian Blue الذي يلوّن الحديد (وبالتالي الهيموزيدرين) باللون الأزرق – انظر الصورة.



داء ويلسون Wilson disease



❖ يحدث بسبب **طفرة في جين البروتين الناقل للنحاس ATP7B** مما يؤدي إلى خلل في إطراح النحاس عبر الصفراء وخلل في إدخاله ضمن السيرولوبلازمين، الأمر الذي يؤدي إلى **تراكم النحاس في الكبد والدماغ** (بشكل خاص العقد القاعدية) **والعينين (حلقة كايزر فلايشر Kayser-Fleisher** الموضحة في الصورة وهي عبارة عن حلقة بنية اللون حول القرنية سببها تراكم النحاس).

❖ يتظاهر داء ويلسون على مستوى الكبد بأحد المظاهر السريرية التالية:

- نخر كبدي كتلي حاد.
- التهاب كبد مزمن.
- تشحم كبد.
- تشمع.

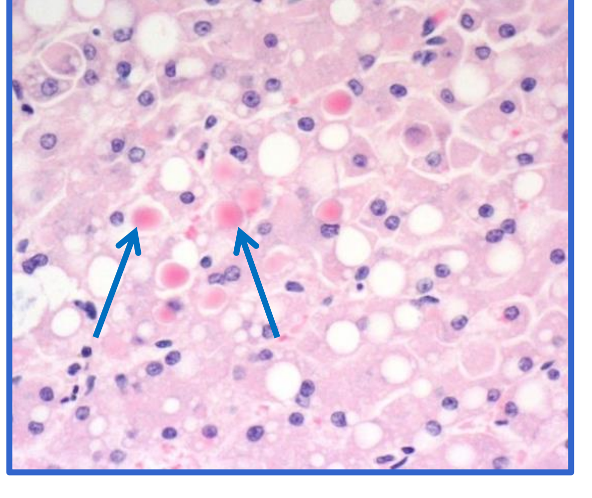
❖ **دور الخزعة ثانوي في تشخيصه**، وذلك نظراً لوضوح علاماته السريرية ووجود دور هام للاستقصاءات المخبرية الأخرى (ارتفاع النحاس في المصل، وفي البول، ونقص السيرولوبلازمين).

عوز أنزيم Alpha-1-antitrypsin

➢ مرض ينجم عن اضطراب مورّثي يتسبب بسوء طيّ البروتين **Alpha-1-antitrypsin** وتراكمه في الخلايا الكبدية ← تحريض الاستماتة الخلوية.

➢ ينجم التظاهر السريري لهذا المرض على مستويين:

1. يعدّ الـ **Alpha-1-antitrypsin** ضرورياً للحفاظ على النسيج الرئوي السليم ← يؤدي عوزه إلى حدوث **نفاخ رئوي Emphysema**.
2. تراكم هذا البروتين سيء الطي في الخلايا الكبدية يفضي في النهاية إلى **التشمّع**.



➢ مقطع نسيجي يوضح نسيجاً كبدياً لدى مصاب بعوز في أنزيم **Alpha-1-antitrypsin** نلاحظ **اندخالات إيوزينية** بشكل كرات هيالينية (الصورة المجاورة) كما تكون هذه الاندخالات **إيجابية الـ PAS**.

آفات الأقنية الصفراوية داخل الكبد Intrahepatic Bile Ducts

أهم الآفات التي تصيب الأقنية الصفراوية داخل الكبدية:

1. التشمع الصفراوي *Biliary Cirrhosis*:

❖ قد يكون:

1. آفة بدئية: <u>التشمع الصفراوي البدئي Primary Biliary Cirrhosis (PBC)</u> وهو آفة مناعية ذاتية تصيب الطرق الصفراوية داخل الكبد.
2. آفة ثانوية: التشمع الصفراوي الناتج عن إزمان **<u>انسداد</u>** أو **<u>التهاب</u>** الطرق الصفراوية داخل الكبد أو **<u>كليهما معاً</u>**.

2. التهاب الأقنية الصفراوية *Cholangitis* (داخل الكبدية):

❖ وهو التهاب الطرق الصفراوية داخل الكبد المسبب بالإنتانات الجرثومية المزمنة (سلبية الغرام غالباً) بسبب انسداد المجرى الصفراوي بحصاة مثلاً.

❖ كما يمكن أن يكون بدئياً مناعياً ذاتياً فيسمى **<u>التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي</u>** <u>Primary Sclerosing Cholangitis</u> الذي أكثر ما يشاهد في سياق **<u>التهاب الكولون القرحي</u>** أو داء كرون (أدواء الأمعاء الالتهابية).

ونظراً لترافق جميع هذه الآفات بيرقان انسدادي سنتحدث عن اليرقان بشكل عام بقليل من التفصيل...

اليرقان Jaundice

وهو تلوّن الجلد وصلبة بالعين باللون الأصفر، وينجم عن ارتفاع تركيز البيلروبين -المباشر أو غير المباشر- في الدم

- المجال المرجعي لتركيز البيلروبين في الدم هو (0.3 - 1.2 مغ/دل).
- وبشكلٍ عام:
  - يرتفع البيلروبين **<u>غير المباشر</u>** في **<u>آفات الدم الانحلالية</u>** (يرقان انحلالي).
  - بينما يرتفع البيلروبين **<u>المباشر</u>** في **<u>الركودة الصفراوية</u>** (يرقان انسدادي).

- أما **أذية الخلية الكبدية** (كما في التهابات الكبد الفيروسية) فتسبب ارتفاع كل من **البيلروبين غير المباشر** (لنقص قدرة الكبد على قرن البيلروبين) **والبيلروبين المباشر** (بسبب انسداد القنيات الصفراوية داخل الكبدية نتيجة الحدثية الالتهابية).

- أسباب اليرقان (تابع الأسباب مع الأرقام في الصورة في الصفحة التالية):

1) **إنتاج زائد** للبيلروبين Excessive production – في آفات الدم الانحلالية.

2) **نقص القبط** الكبدي Reduced hepatic uptake – كما في الأذيات الكبدية.

3) **خلل بعملية قرن** البيلروبين impaired conjugation أي تحويله من بيلروبين غير مباشر (غير مقترن) لبيلروبين مباشر (مقترن) – كما في:

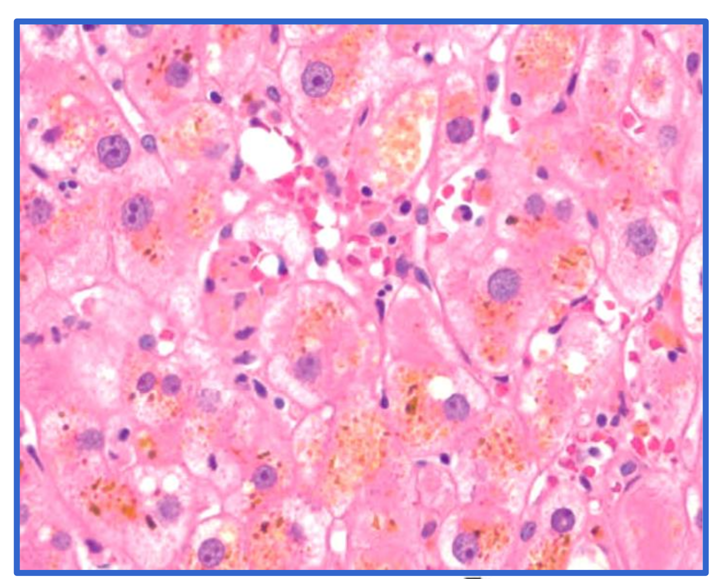
- متلازمة Gelbert: نقص طفيف (5-10٪) في إنزيم Glucuronyl-Transferase.
- متلازمة Crigler Najjar: عوز تام (النمط الأول) أو نقص في فعالية (النمط الثاني) إنزيم Glucuronyl-Transferase.
- اليرقان الفيزيولوجي عند الولدان: بسبب نقص فعالية إنزيم Glucuronyl-Transferase في الأيام القليلة بعد الولادة.

4) **خلل بالنقل** defective transportation أي نقل البيلروبين المقترن (المباشر) من الخلية الكبدية إلى القنيات الصفراوية– كما في متلازمة Dubin Johnson.

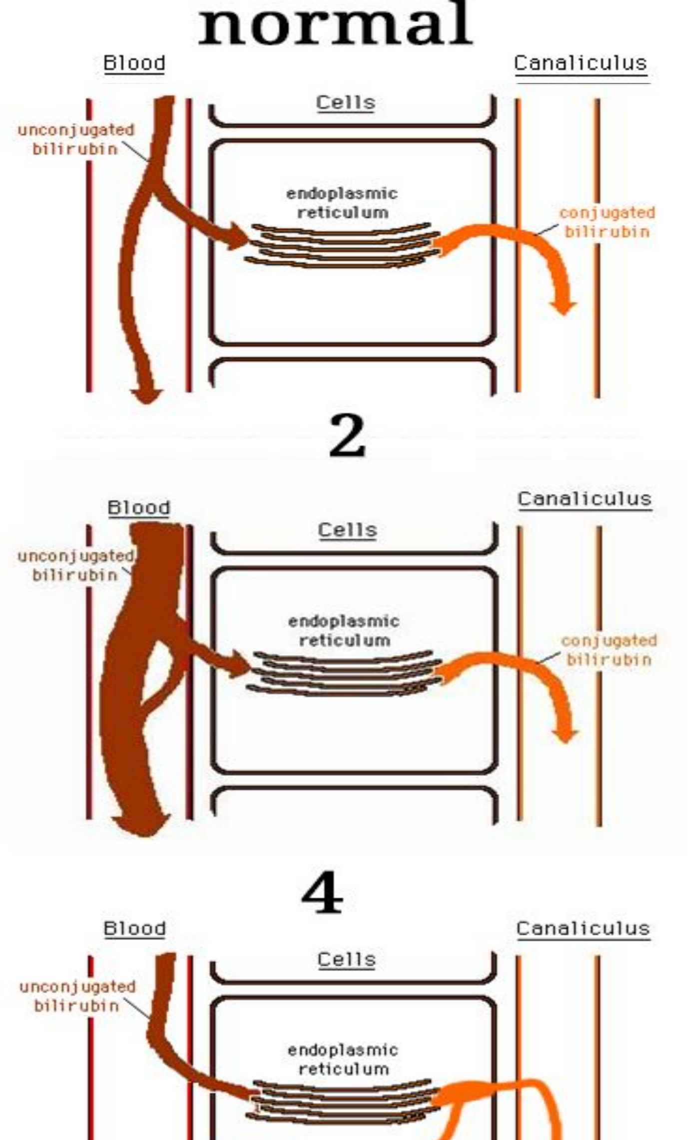
تعد كل من المتلازمات **غيلبرت وكريجلر نجار ودوبين جونسون** من الأسباب الجينية لليرقان عند حديثي الولادة، أما الأسباب غير الجينية فهي عديدة جداً.

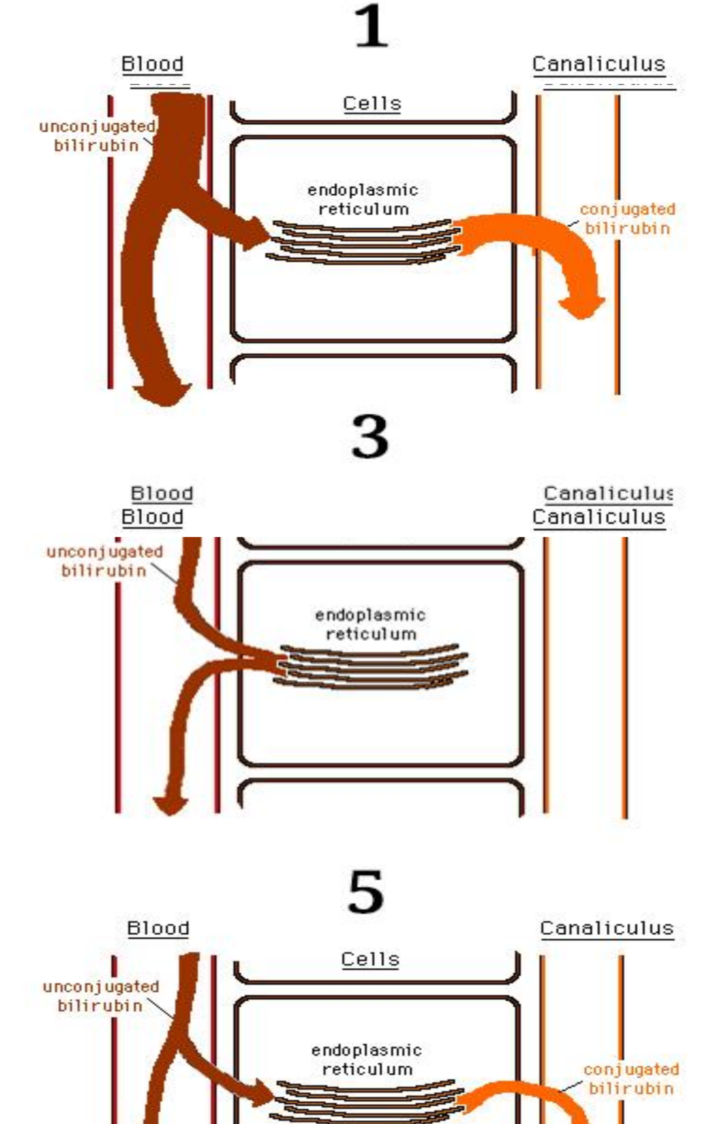
5) **الركودة الصفراوية Cholestasis**: تُعرّف الركودة الصفراوية بإعاقة جريان الصفراء عبر الطرق الصفراوية (داخل الكبدية أو خارج الكبدية).

- يترافق **بارتفاع تركيز الأنزيمات الغشائية** في الدم ALP, GGT, 5-NT.
- **أسبابها**: السبب الأساسي هو **انسداد الطرق الصفراوية Bile tract Obstruction**، بسبب حصاة في الطرق الصفراوية، سرطان رأس البنكرياس، سرطان القناة الصفراوية، التهابات الكبد، والانسداد الخلقي (رتق الأقنية الصفراوية biliary Atresia)؛ لكن من الممكن أن يكون السبب أيضاً **عائلياً**، أو **دوائياً** (كالستيروئيدات، وبعض الصادات، ومانعات الحمل الفموية وغيرها..)؛ بالإضافة لمرضين هامّين هما التشمع الصفراوي البدئي Primary Biliary Cirrhosis والتهاب الطرق الصفراوية المصلّب البدئي Primary Sclerosing cholangitis.



- التبدل الأهم الذي نشاهده في الركودة الصفراوية هو تراكم الأصبغة الصفراوية ضمن البرانشيم الكبدي (في القنيات الصفراوية وضمن الخلايا الكبدية وفي خلايا كوبفر) حيث تظهر تحت المجهر بلون بني مخضرّ بالإضافة للتنكس الريشي Feathery degeneration.





الاضطرابات الدورانية Circulatory Disorders

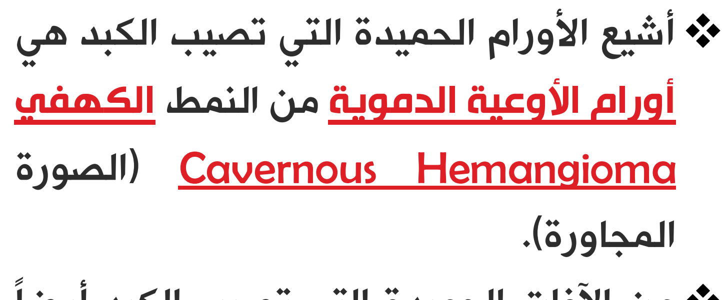
- يعد احتشاء الكبد نادراً بسبب ترويته المزدوجة (75٪ وريد الباب – 25٪ الشريان الكبدي).
- إن الاضطراب الأهم في الدوران الكبدي هو **احتقان الكبد المنفعل Passive congestion الناجم عن قصور القلب الاحتقاني CHF (القلب الأيمن تحديداً)**، إذ تؤدي الركودة الدموية إلى **النخر في مركز الفصيص الكبدي Centrolobular necrosis** (فالوريد المركزي في الفصيص الكبدي متصل مباشرةً مع الأوردة فوق الكبد ومنها للأجوف السفلي – تذكر أن أولى المناطق إصابةً بأذيات نقص التروية هي المنطقة 3).
- وهذا يعد أحد أشيع أسباب **تشمع الكبد**.

صورة توضح النخر الحاصل في مركز الفصيص الكبدي في سياق الركودة الناتجة عن قصور القلب الاحتقاني (الكريات الحمر المكدسة في مركز الفصيص تغيّب ملامح النخر، بينما الخلايا الكبدية حول المسافات البابية مازالت سليمة).

تظهر الصورة السفلية منظراً عيانياً لسطح قطع الكبد في سياق قصور الكبد الاحتقاني والذي يسبب فيه الاحتقان ونخر مراكز الفصيصات منظراً مميزاً يدعى **بكبد جوزة الطيب Nutmeg Liver**.

- من الاضطرابات الدورانية الهامة الأخرى التي تصيب الكبد **متلازمة Budd-Chiari** التي تنجم عن انسداد -بسبب خثار- اثنين أو أكثر من الأوردة فوق الكبد، وتكون التبدلات التي تصيب الكبد في هذه المتلازمة مشابه لتلك المشاهدة في سياق قصور الكبد الاحتقاني والمآل النهائي هو **التشمع**.

أورام الكبد الحميدة Benign Liver Tumors



❖ أشيع الأورام الحميدة التي تصيب الكبد هي <u>أورام الأوعية الدموية</u> من النمط <u>الكهفي</u> <u>Cavernous Hemangioma</u> (الصورة المجاورة).

❖ من الآفات الحميدة التي تصيب الكبد أيضاً (غير ورمية إلا أنها قد تشبه الأورام):

- فرط التصنع العقيدي البؤري **Focal Nodular Hyperplasia.**



- فرط التصنع التجددي العقيدي **nodular regenerative hyperplasia.**

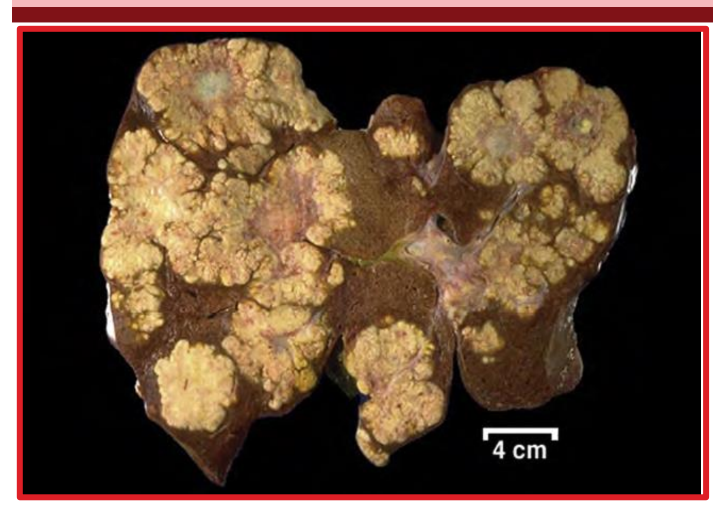
❖ أما الورم الحميد الذي ينشأ على حساب الخلايا الكبدية فيدعى **<u>ورم الخلية الكبدية الحميد</u>** <u>Hepatocellular adenoma</u> (الغدّوم الكبدي **Hepatic adenoma**).

ورم الخلية الكبدية الحميد Hepatocellular adenoma

❖ هناك 3 تحت أنماط لهذا الورم، وذلك بناءً على **<u>البيولوجيا الجزيئية</u>**، الموجودات السريرية والباثولوجية المرافقة، **<u>وخطر التسرطن</u>**، وهذه الـ 3 تحت أنماط هي:

- <u>HNF1-α Inactivated Hepatocellular Adenomas:</u> "ورم غدي غير مفعَّل" (الطفرة تثبط عمل الجين)، **<u>لا يحمل خطورة التحول لخباثة</u>** وغالباً ما ترتبط بتناول موانع الحمل الفموية أو الأفراد المالكين للطفرة **MODY-3.**
- <u>β-Catenin Activated Hepatocellular Adenomas:</u> "ورم غدي فعال"، تؤدي الطفرة "المفعِّلة" لهذا الجين إلى شذوذات خلوية ملحوظة ← **<u>خطر عالي جداً للتحول إلى خباثة.</u>**
- <u>الأورام الغدية الالتهابية Inflammatory adenomas:</u> والسمة المميزة لها هي التراكيز العالية من البروتين **C-Reactive Protein (<u>CRP</u>)** والبروتين النشواني <u>Amyloid A</u> (والسبب غالباً طفرة في جين **gp130**). والملاحظ أن 10٪ من الأورام الغدية الالتهابية يمكن أن تفعل طفرة <u>β-Catenin</u> **<u>لذا نصنفها على أنها متوسطة الخطورة التسرطن.</u>**

أورام الكبد الخبيثة Malignant Liver Tumors



توضح الصورة في الأعلى إصابة الكبد بنقائل ورمية

❖ 99٪ من أورام الكبد الخبيثة هي **نقائل**، أي أنها أورام ثانوية تأتي على الأخص من الأعضاء ذات النزح الوريدي البابي (كالقولون).

❖ حيث تكاد كل الخباثات التي تصيب أعضاء الجسم أن تنتقل في نهاية المطاف للكبد.

❖ تكون الخباثات عند انتقالها للكبد في المرحلة الرابعة، ويمكن بدراستها **تحديد مصدر الورم البدئي والإنذار**.

❖ أما خباثات الكبد البدئية فأهمها:

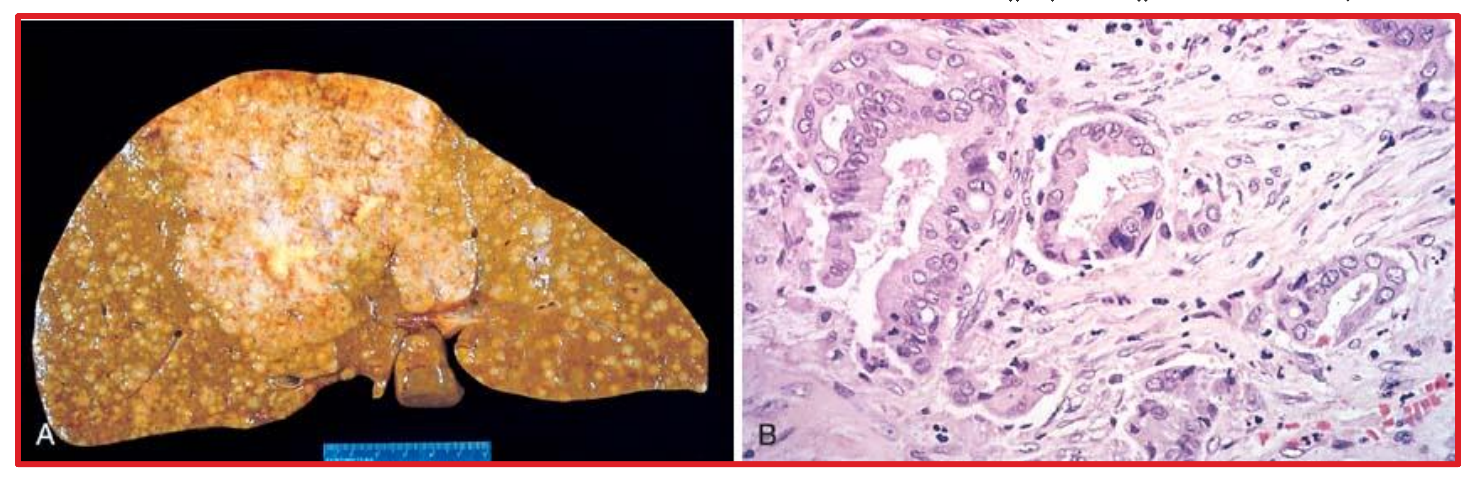
- سرطانة الخلية الكبدية HCC (أشيع أورام الكبد الخبيثة البدئية)، تنشأ على أرضية داء كبدي شديد مزمن سابق لها (**كالتشمع** أو **التهاب الكبد المزمن**) ← **تكشف هذه الأورام بشكل متأخر** نظراً لأن الأعراض الكبدية موجودة مسبقاً ← إنذارها سيء.
  تمتاز هذه الخباثات الكبدية بنموها البطيء وتأخرها بإعطاء النقائل.



صورة عيانية A ومجهرية B لـ HCC

- ونختم بالحديث عن سرطان الطرق الصفراوية Cholangiocarcinomas (ثاني أشيع أورام الكبد الخبيثة)، الذي يصيب الطرق الصفراوية داخل أو خارج الكبدية.
  من أهم عوامل الخطورة لهذا الورم الإصابة **بالديدان المثقوبة الكبدية** (لا سيما متفرع الخصية الصيني) **والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي**.

وتبدو مجهرياً أكثر شبهاً بالسرطانات الغدية **Adenocarcinomas** من شبهها بسرطانة الخلية الكبدية.



صورة عيانية A ومجهرية B (لاحظ التشكلات الغدية) للـ Cholangicarcinoma



انتهت المحاضرة :(

دون ملاحظاتك:

....

....

....

....

....

....

....

....

....

....

....

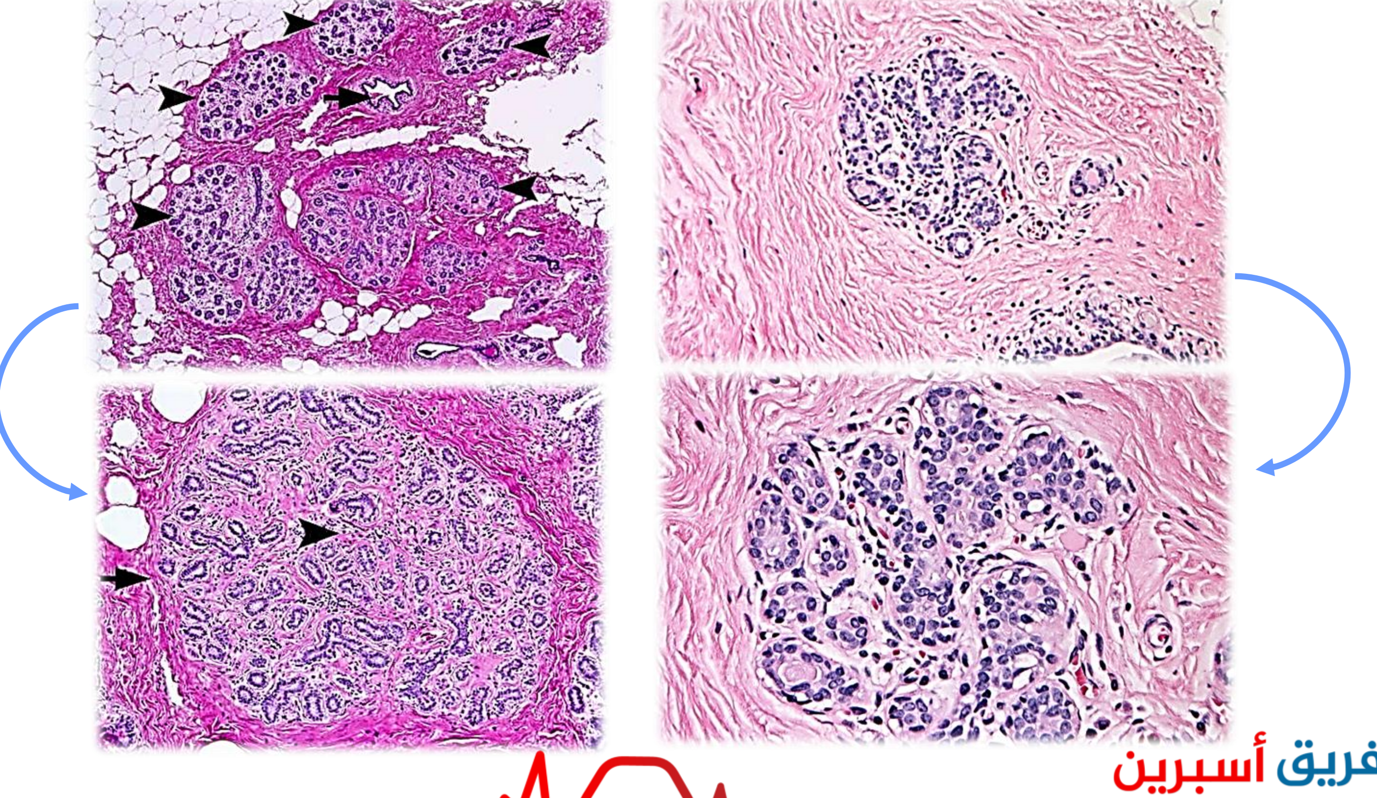
....



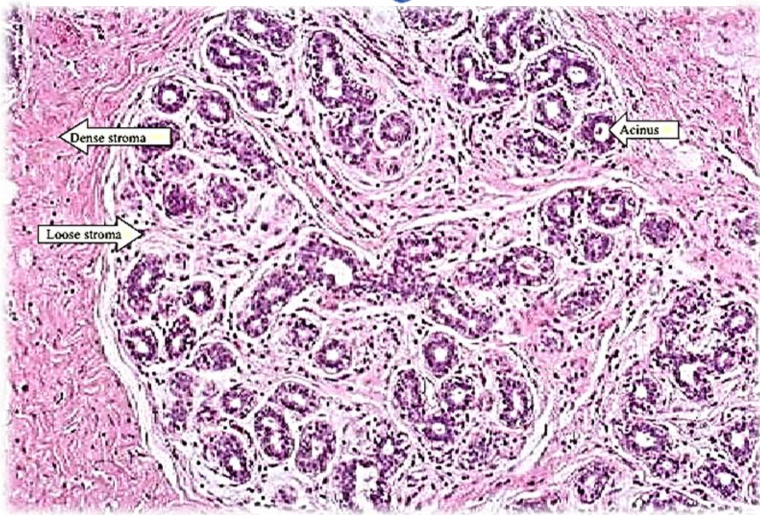
فهرس المحاضرة

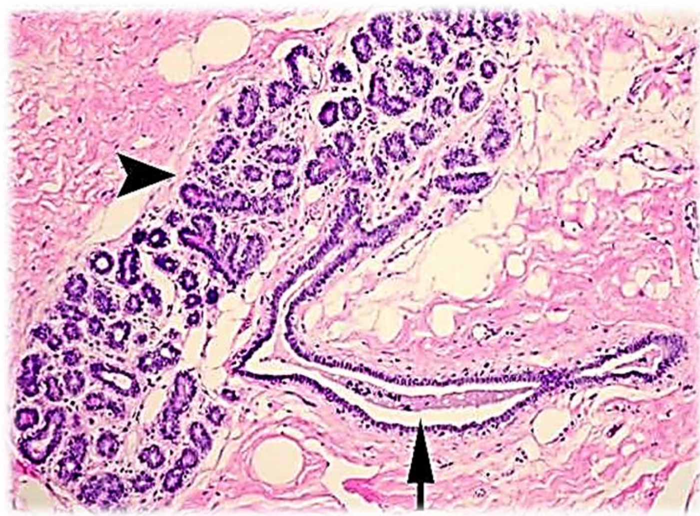
Diseases Of The Breast

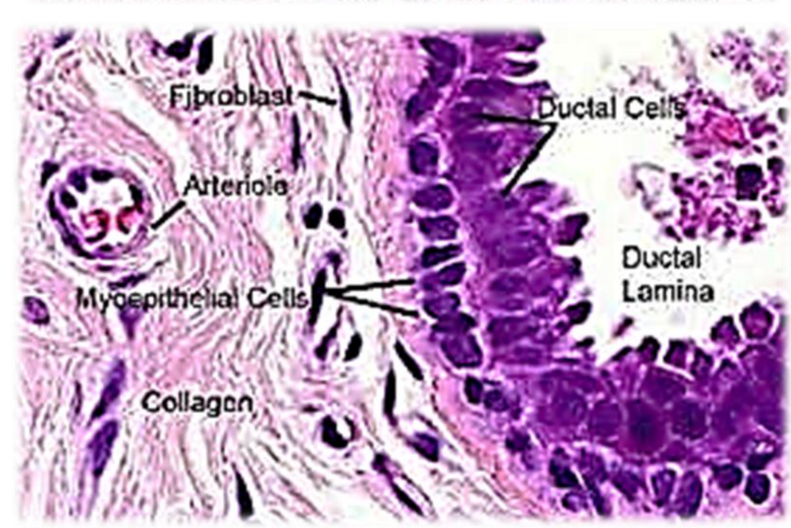
Normal histology

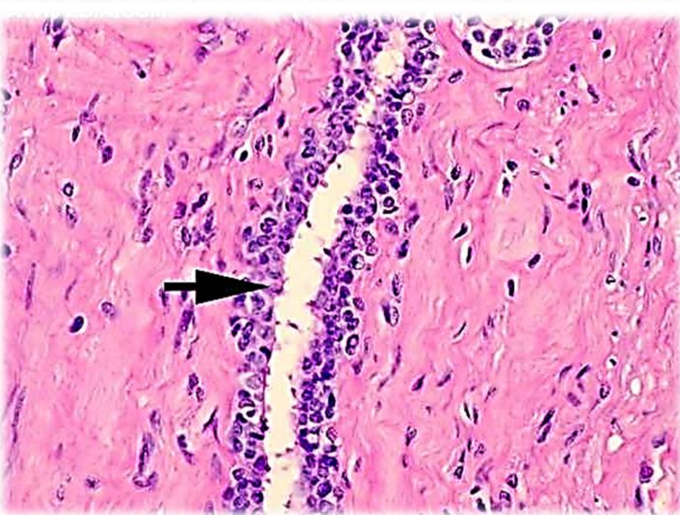


Normal Breast – glands & stroma







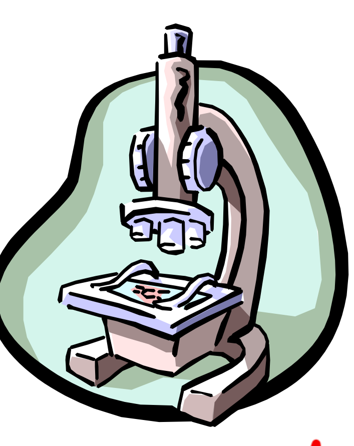


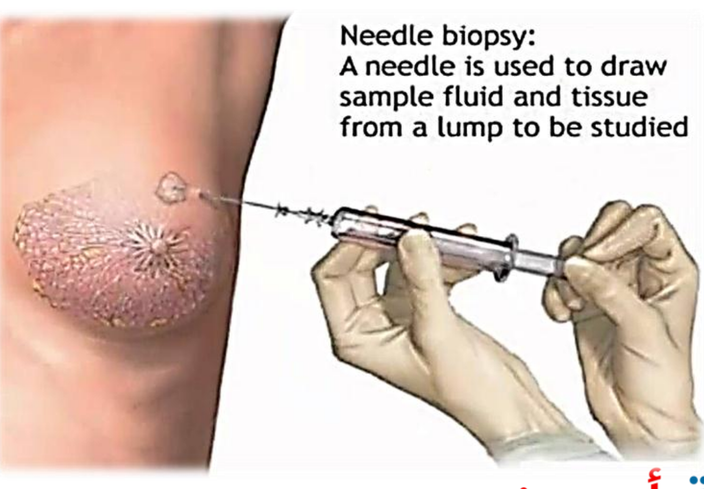
Clinical Presentation

- Nipple discharge.
- Non-palpable abnormality.
- Palpable lump.
- Inflammatory mass.

Methods Of Diagnosis

- FNAC.
- Incisional biopsy.
- Excisional biopsy.
- Image-guided.
- Biopsy.





Benign Breast Disease

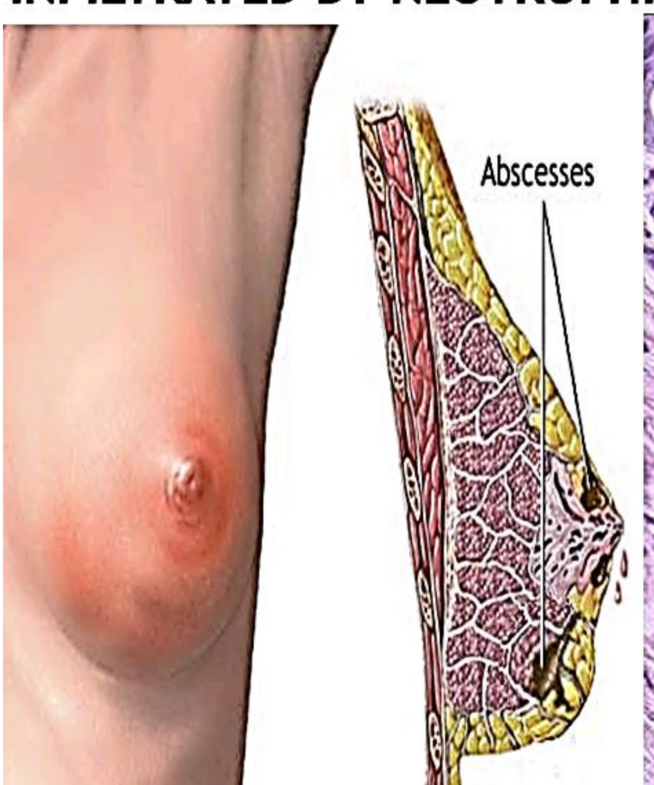
Inflammation

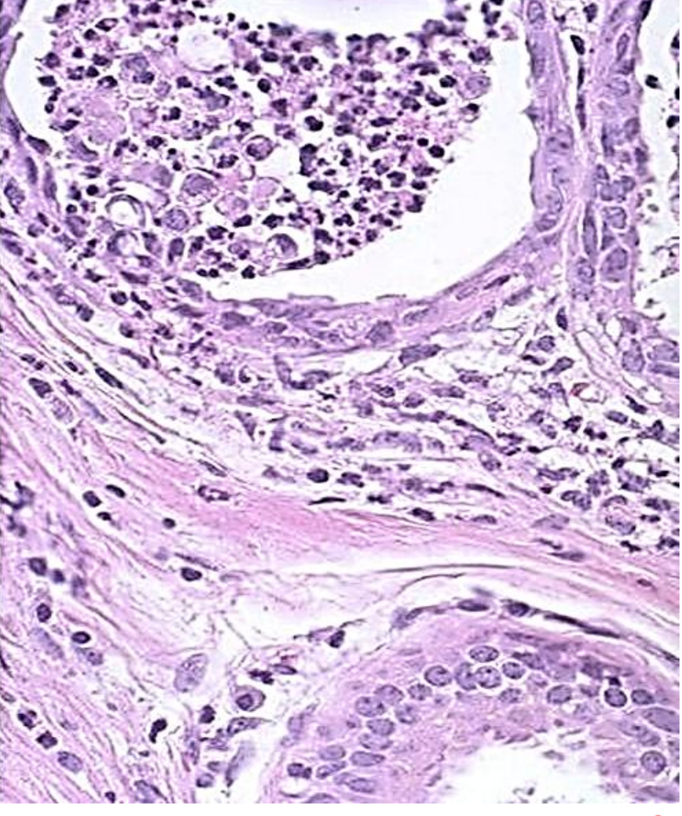
Acute Mastitis:



- Most clinically important form of mastitis.
- Breast-feeding:
  - Cracks/fissures in the nipples.
  - Bacterial infection (Esp. Staph. Aureus).
- Usually unilateral—acute inflammation in the breast can lead to abscess formation.
- Treatment = surgical drainage and antibiotics.

ACUTE MASTITIS - ABSCESS- BREAST TISSUE IS INFILTRATED BY NEUTROPHILS AND MAY BE NECROTIC

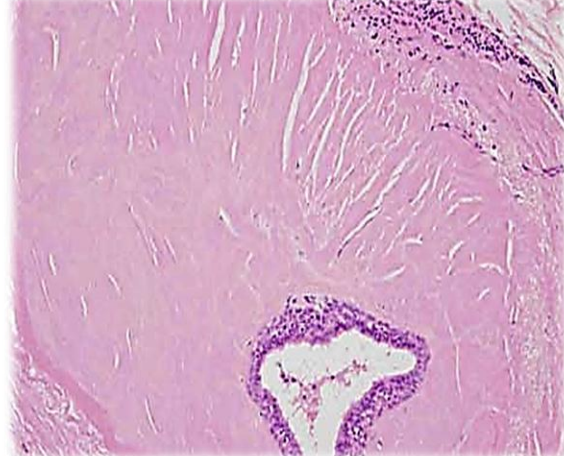
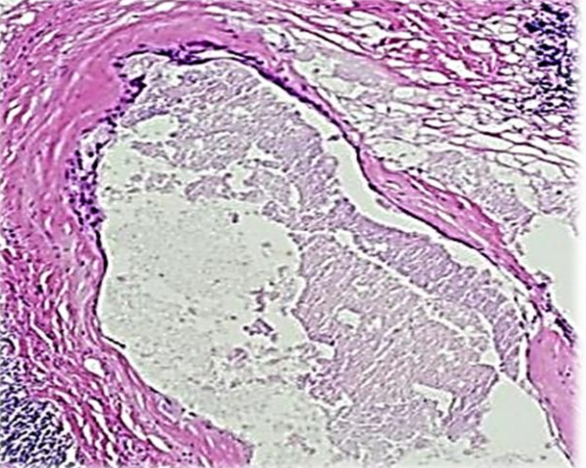
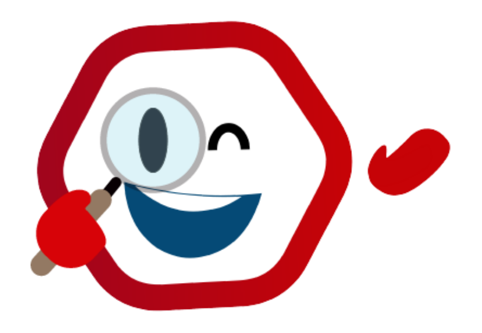




Mammary Duct Ectasia:

- 5th and 6th decades.
- Affects mainly large ducts.
- Periductal chronic inflammation:
  - Destruction and dilation of The ducts with fibrosis.
- The underlying cause is **unknown**.
- Poorly defined periareolar mass; can be confused clinically/radiologically with carcinoma.
- Can also present as a thick, cheesy nipple discharge **+/-** mass.
- Periductal fibrosis:
  - Skin retraction.

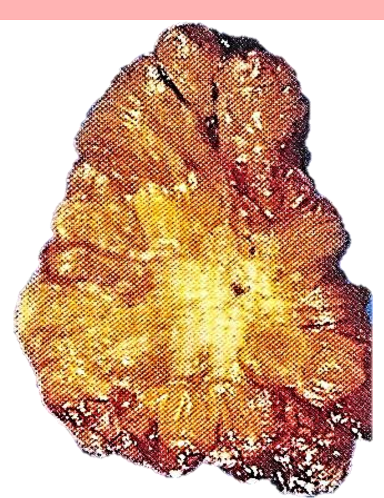


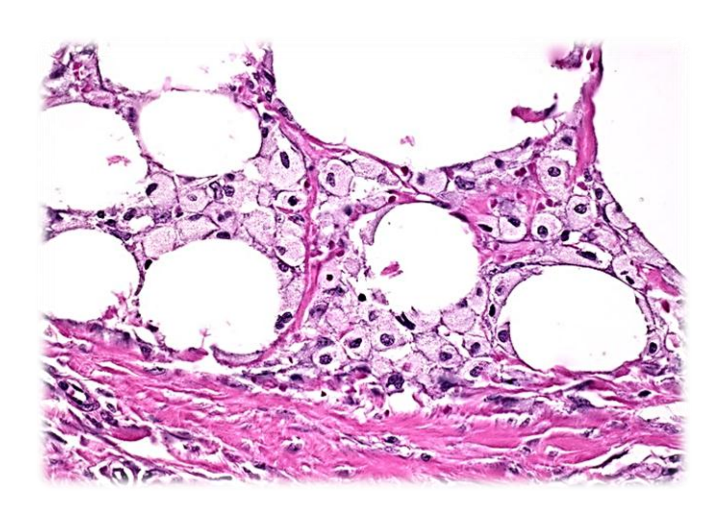
Duct Ectasia

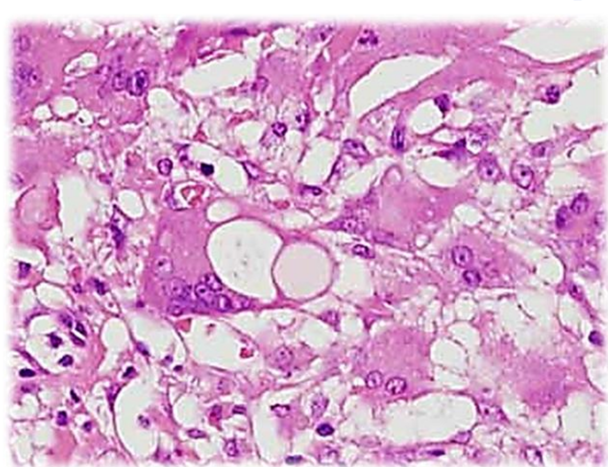
Dilated duct with surrounded fibrosis and chronic inflammation lumen of the duct ➔ eosinophilic secretion and markedly attenuated epithelium.

Fat Necrosis:



- Uncommon lesion; may be a history of trauma, prior surgical intervention or radiation therapy.
- Characterized by a central focus of necrotic fat cells with **lipid-laden macrophages** and **neutrophils**.
- Chronic inflammation with lymphs and multinucleated giant cells.
- Major clinical significance is its possible confusion with carcinoma (e.g. fibrosis, clinically palpable mass / Ca2+ seen on mammography).



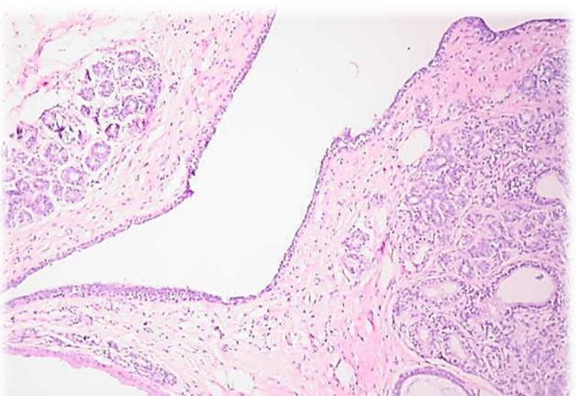


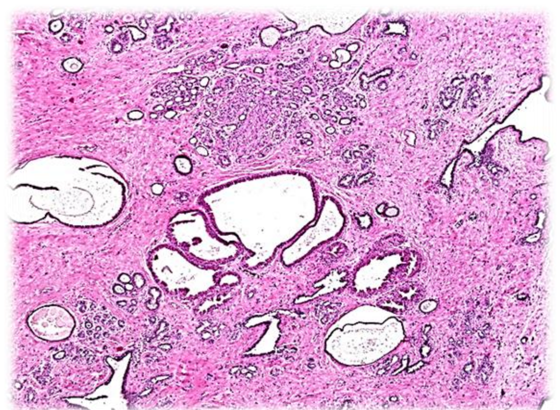
Non-Proliferative ("Fibrocystic") Changes

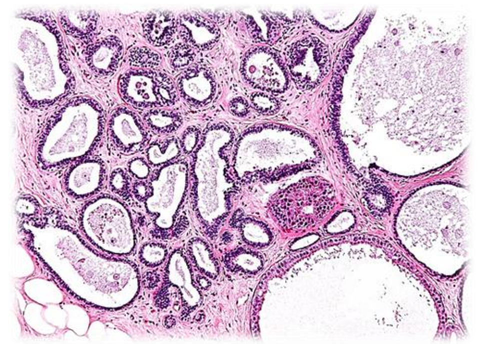
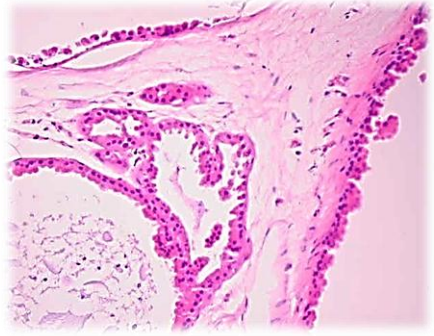
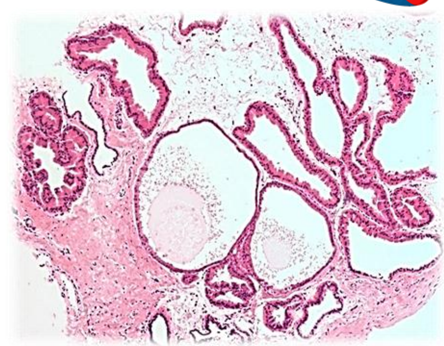
- Most common breast disorder.
- No associated risk of progression or cancer.
- Usually diagnosed 20 to 40 years.
- Alterations present in most women.
- Due to hormonal imbalances?
- Present as palpable lumps, nipple.
- Discharge or mammographic.
- Densities/calcifications.
- Often multifocal and bilateral.

Pathologic features:

1) Cystic change.
2) Apocrine metaplasia.
3) Adenosis.
4) Fibrosis.



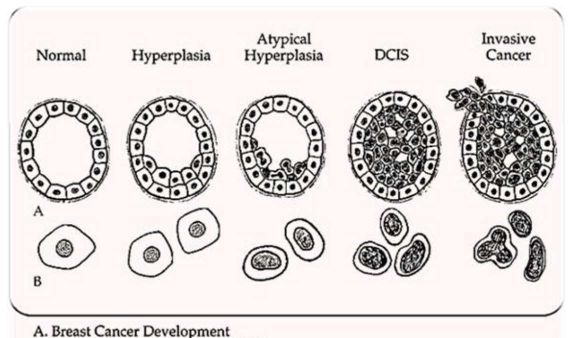


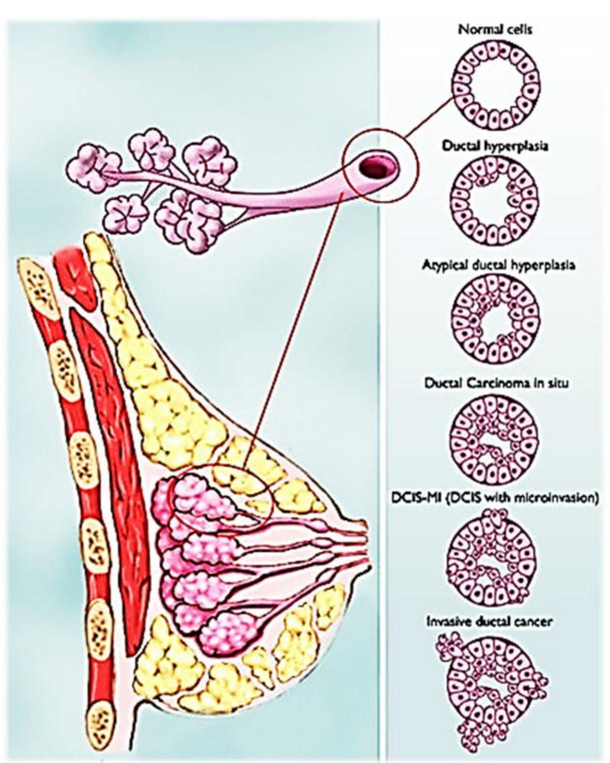
Proliferative Disease Without Atypia

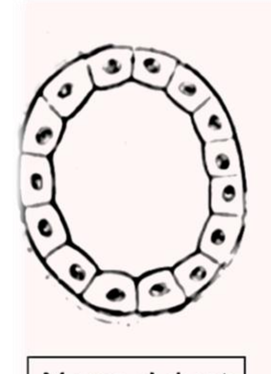
1· Epithelial Hyperplasia:

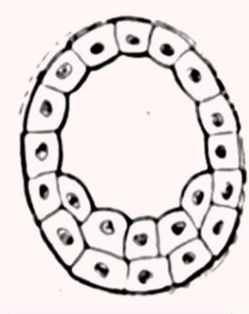
- ↑ Number of layers of cells lining ducts and acini.
- Involved ducts and acini are filled with overlapping, proliferating cells.











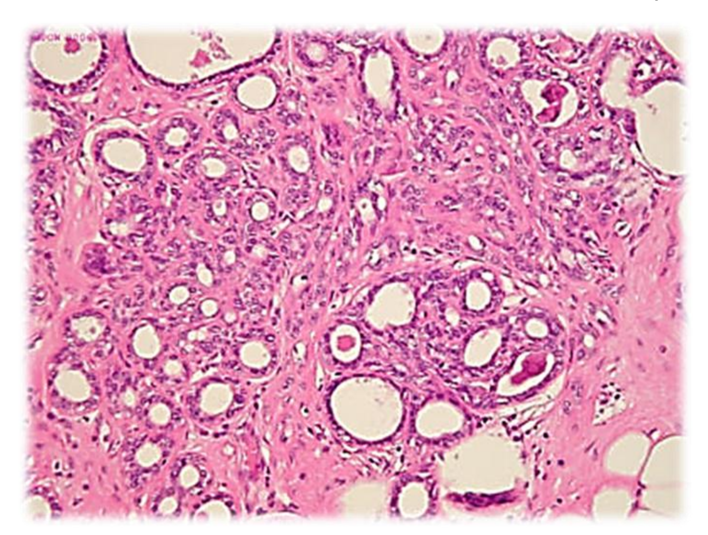


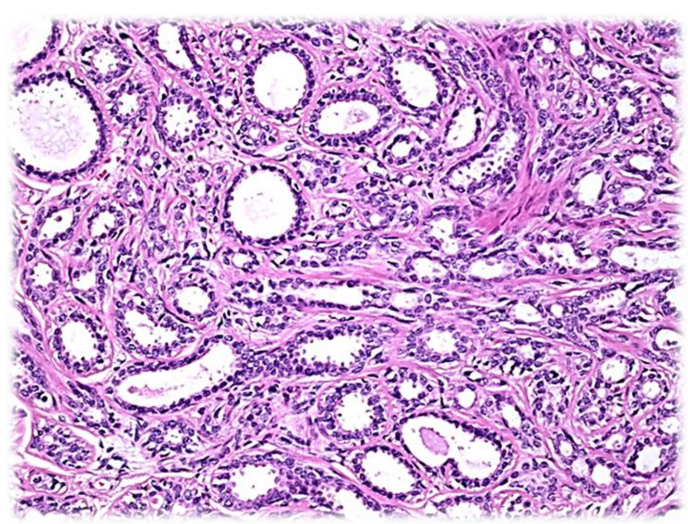




2· *Sclerosing Adenosis:*

- Characterized by ↑ acini + stromal fibrosis within lobules.
- Can be assoc with calcifications which may be detected on mammography.





Atypical Hyperplasia

- Epithelial hyperplasia characterized atypical architectural and/or cytologic features.
- Can affect ducts—atypical ductal hyperplasia, or lobules—atypical lobular hyperplasia.
- Atypical features resemble but fall short of in-situ cancer.
- No diagnostic clinical or radiologic features.
- Incidence with: 1) use of screening mammography and 2) number of breast biopsies.

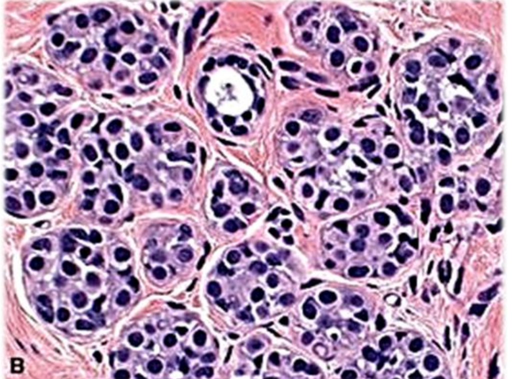
Atypical Ductal Hyperplasia (ADH):

- Characterised by proliferation of uniform epithelial cells with monomorphic round nuclei filling part, but not all of the involved duct.
- Shares some of the cytologic and architectural features of low-grade DCIS.



Atypical Lobular Hyperplasia (ALH):

- Characterised by proliferation of monomorphic, evenly spaced, dyshesive cells filling part, but not all, of the involved lobule.
- Can also involve ducts.
- Shares some cytologic and architecural features of LCIS.



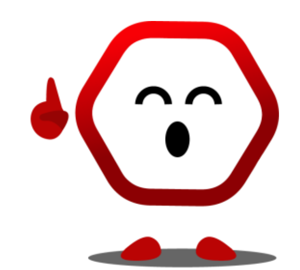
Benign Tumours

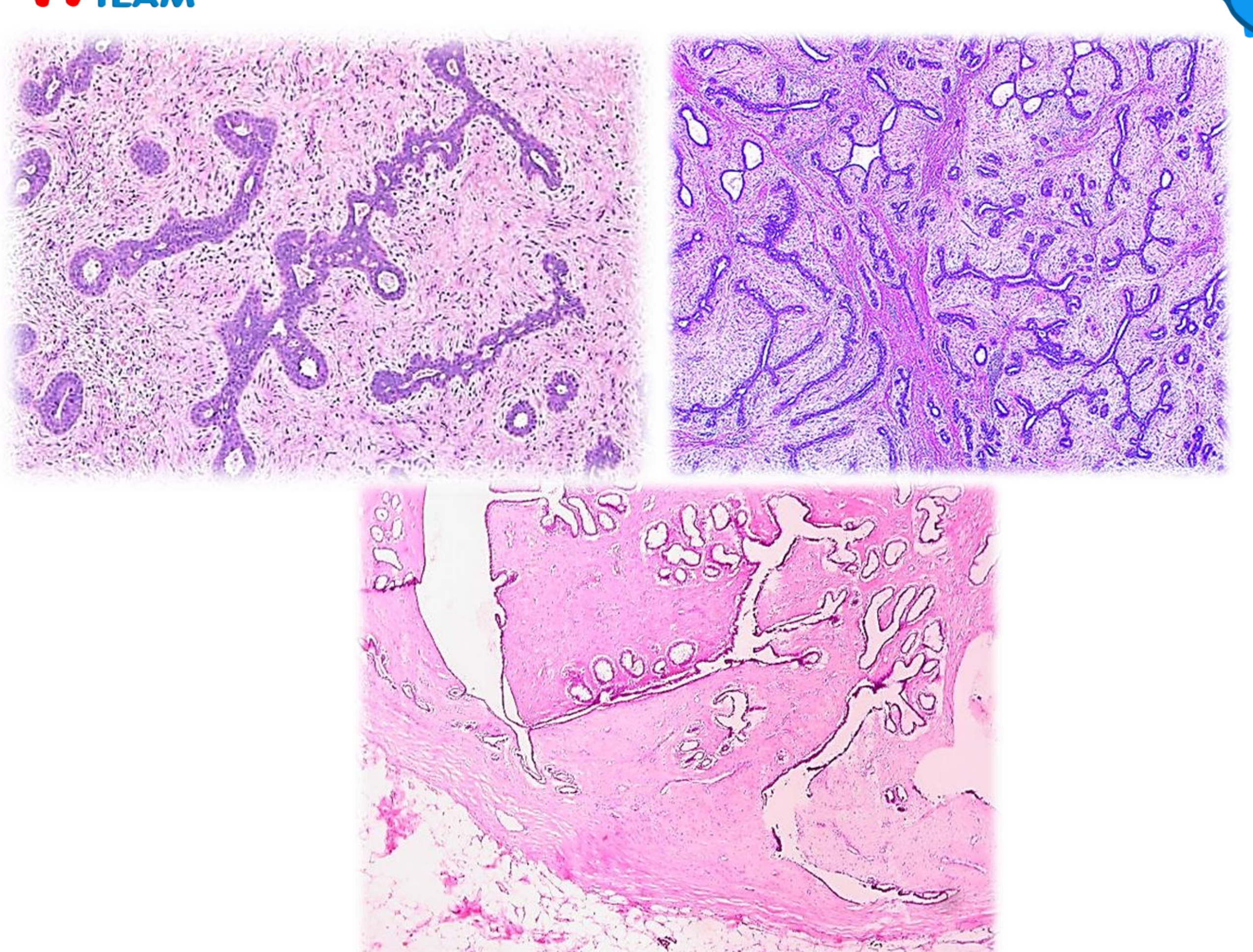
Fibroadenoma

- **Most common** benign tumour.
- Circumscribed lesion composed of both **proliferating glandular** and **stromal elements.**
- Patients usually present < *30* years
- Classic presentation is that of a firm, mobile lump (“**breast mouse**”).
- Giant forms can occur, especially in younger patients.
- Can be associated with proliferative Changes in the adjacent breast tissue.
- Approx. *20%* of lesions are complex fibroadenomas - characterized by certain specific histologic features.

Gross:
Well demarcated, capsulated, nodular tumour.

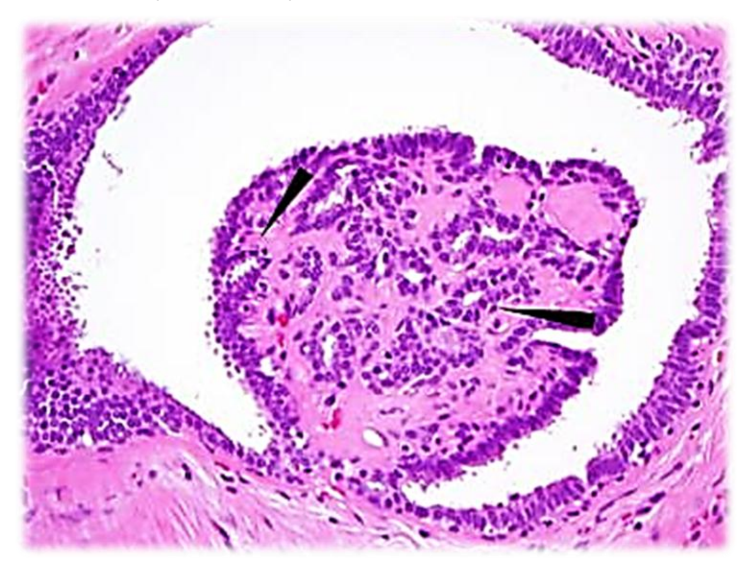
Micro:
Compressed stil like Glands in cellular stroma.

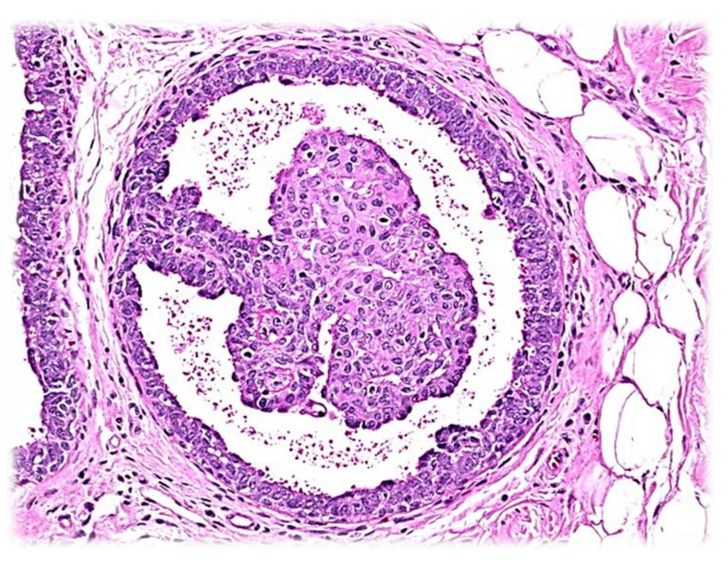




Duct Papilloma

- Benign papillary epithelial tumour; occurs mainly in large ducts.
- Papillae are fibrovascular stalks lined by layers of proliferating epithelial and myoepithelial cells.
- Most patients present with a serous or bloody nipple discharge.





Very Important

RELATIVE RISK FOR INVASIVE BREAST CANCER FOR BENIGN BREAST LESIONS

No Increased Risk (NIR)

- Mammary duct ectasia.
- Fat necrosis.
- Mastitis.
- Fibroadenoma (simple).
- Non-proliferative ("fibrocystic") disease.

Slightly ↑ Risk (SIR)

= ↑ Risk 1·5-2 Times

- Fibroadenoma (complex).
- Moderate/florid hyperplasia.
- Duct papilloma.
- Sclerosing adenosis.

Moderately ↑Risk (MIR)

= ↑Risk 4-5 Times

- Atypical lobular hyperplasia.
- Atypical ductal hyperplasia.

Carcinoma Of The Breast

Epidemiology

Commonest malignancy in women worldwide:

- Breast cancer *18%*.
- Cervical cancer *15%*.
- Colonic cancer *9%*.
- Stomach cancer *8%*.
- Incidence rates are highest in North America, Australia and Western Europe; intermediate in South America, the Caribbean and Eastern Europe and lowest in China, Japan and India.

Risk Factors

1. Age:

- Incidence of breast cancer ↑ses with age.
- Uncommon before age *25* years; incidence ↑ses to the time of menopause and then slows.

2. Family History:

- Approx *10%* of breast cancer is due to inherited genetic predisposition.
- A woman whose mother or sister has had breast cancer is at ↑relative risk *2* to *3* times compared to other women.
- At least two genes that predispose to breast cancer have been identified-BRCA*1* and BRCA*2*.
- Mutations in these tumour-suppressor genes also predispose affected women to ovarian cancer.

3. Benign Breast Disease:

Certain types of benign breast disease

4. History of Other Cancer:

- A history of cancer in the other breast or a history of ovarian or endometrial cancer

5. Hormonal Factors:

↑ **levels of estrogen ↑risk:**

- Nulliparity.
- Late age at menopause.
- Early age at menarche.
- Obesity.
- Late age at first child-birth.

6. Environmental Factors:

- High fat intake.
- Excess alcohol consumption.
- Ionizing radiation.

Etiology

- The etiology of breast cancer in most women is unknown.
- Most likely due to a combination of risk factors i.e. genetic, hormonal and environmental factors.

Histologic Classification

Breast Cancer (**Important**)

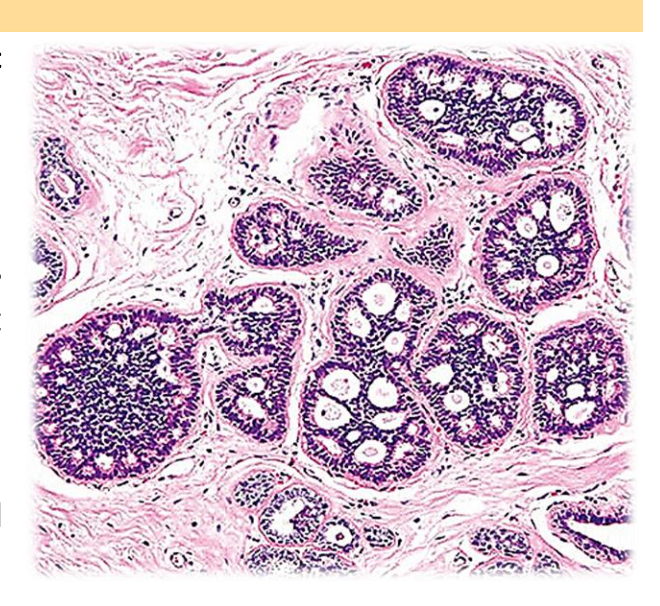
↙ ↘

Ductal → DCIS (*15%*), IDC (*75%*)

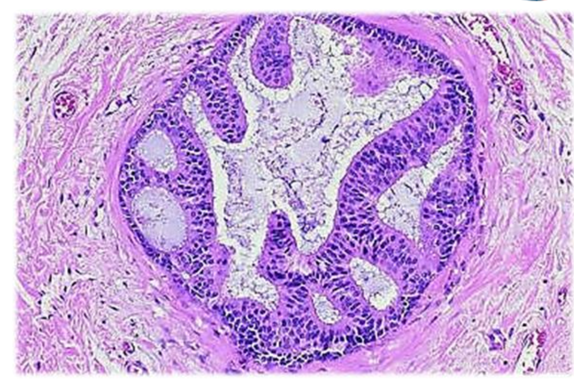
Lobular → LCIS (*5%*), ILC (*5%*)

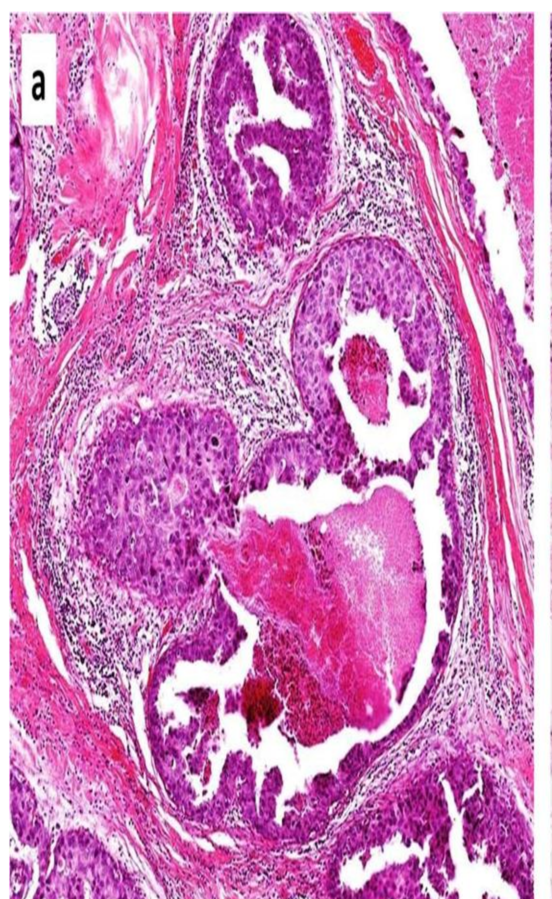
Ductal Carcinoma In-situ:

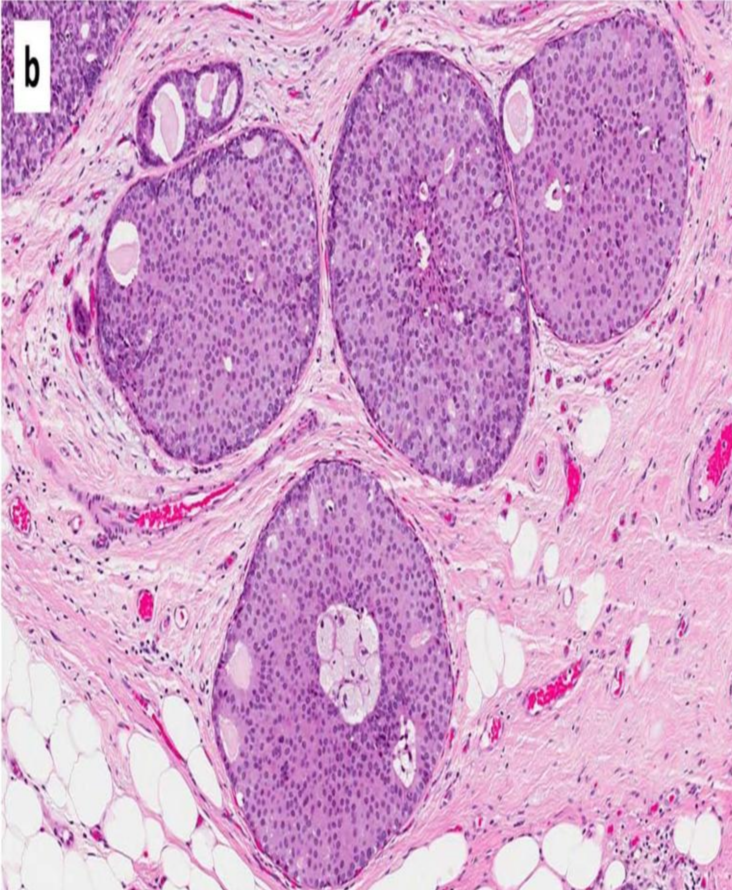
- ↑sed incidence with ↑sed use of mammographic screening and early cancer detection.
- *50%* screen-detected cancers.
- Can also produce palpable mass.
- Characterized by proliferating malignant cells within ducts that do not breach the basement membrane.
- Different patterns e.g. **comedo** (central necrosis); **cribiform** (cells arranged around "punched-out" spaces); **papillary** and **solid** (cells fill spaces).

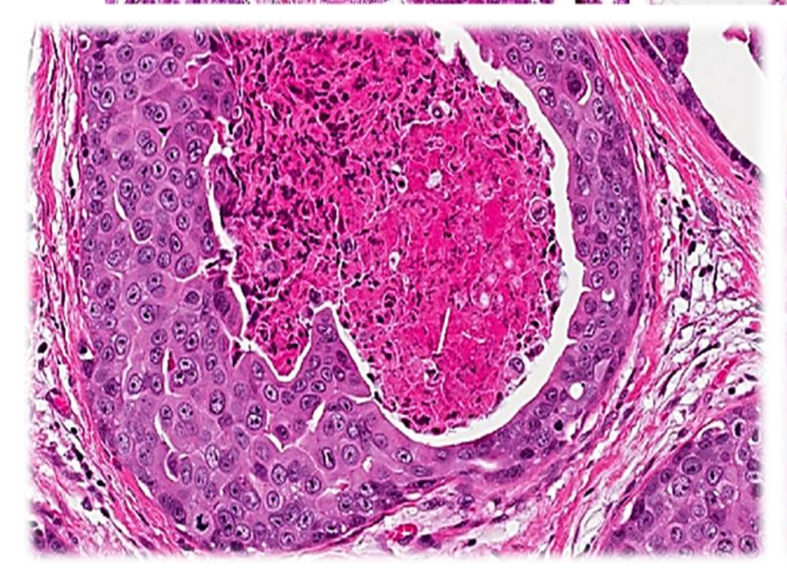


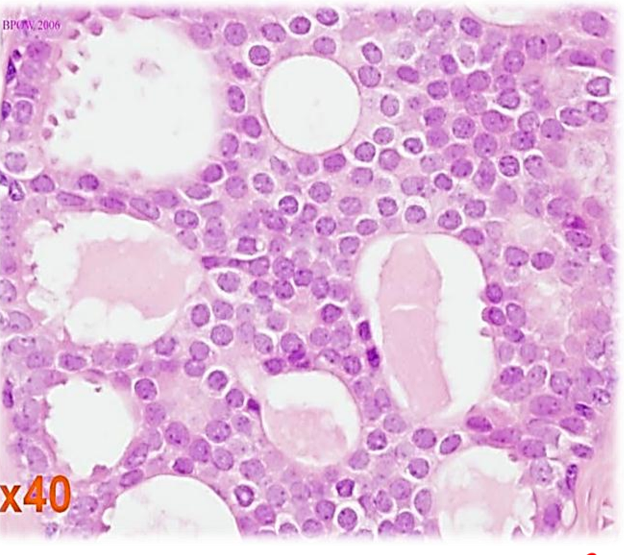
- Different grades i.e. low, intermediate and high grade—comedo DCIS is classically high grade.
- Women with DCIS are at risk of:
  - Recurrent DCIS.
  - Invasive cancer (rel. risk 8 to 10 times) especially in the same breast.

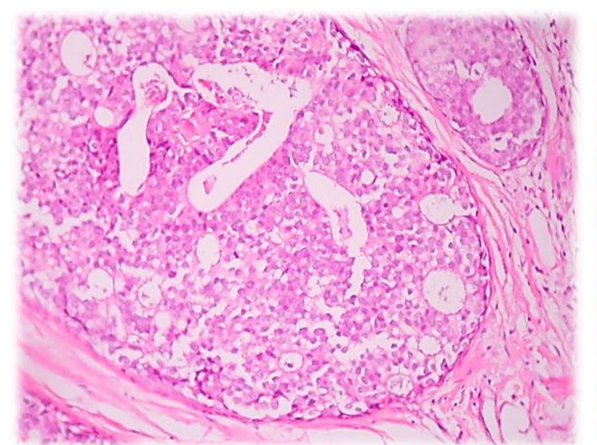


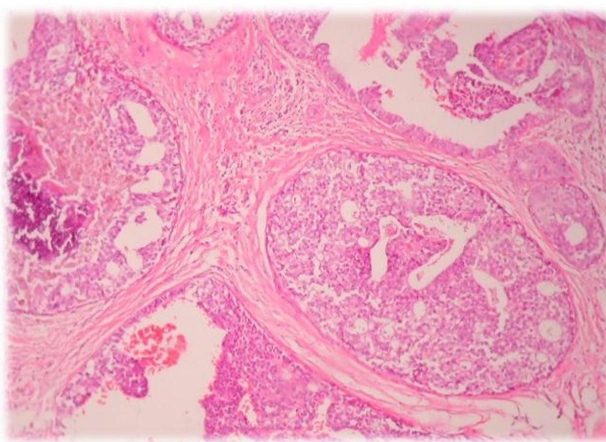


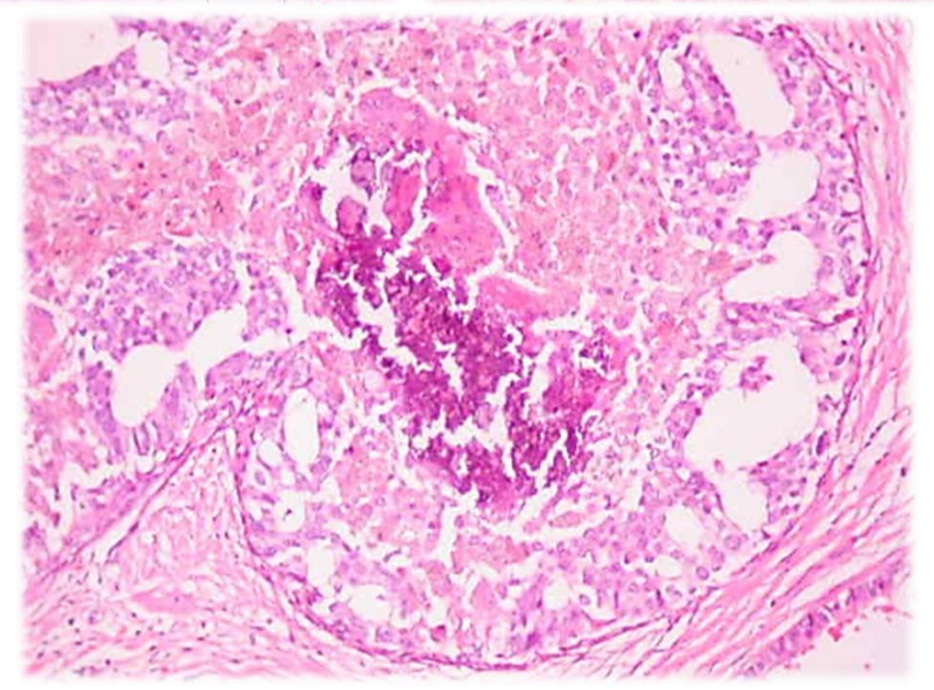






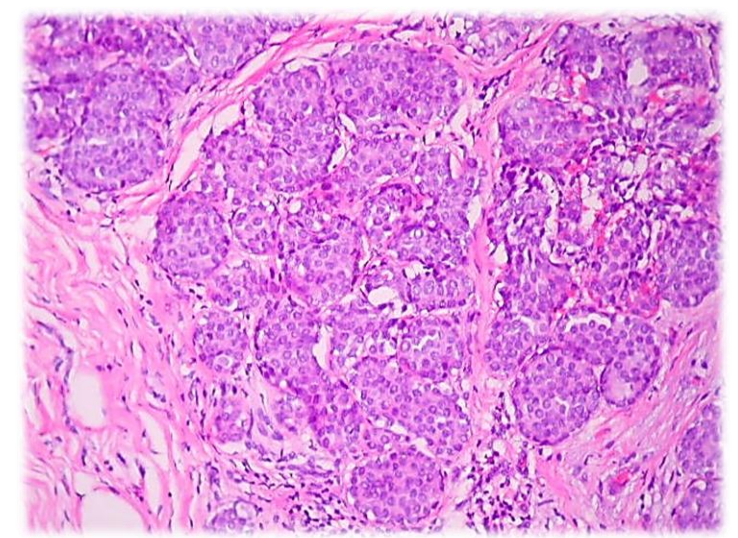


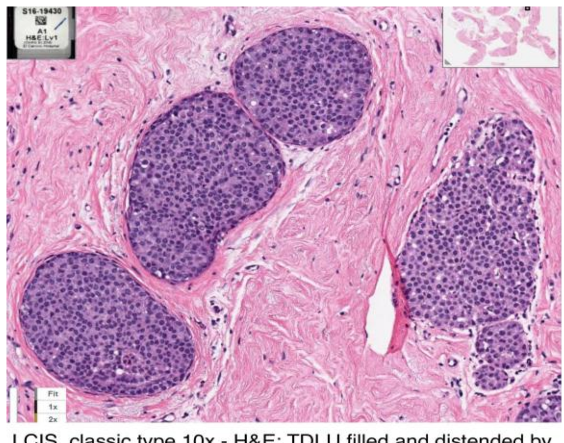




Lobular Carcinoma In-situ:

- Relatively uncommon lesion.
- Malignant proliferation of small, uniform epithelial cells within the lobules.
- Also at marked ↑sed relative risk for invasive cancer (*8* to *10* times) in either breast.





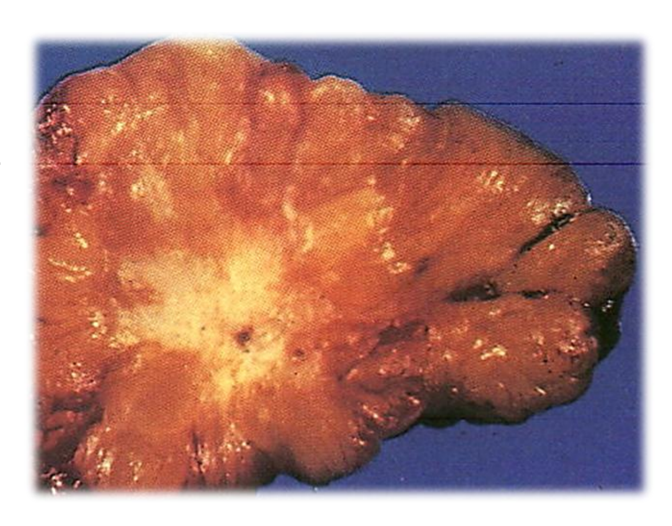
LCIS, classic type 10x - H&E: TDLU filled and distended by solid proliferation of small and uniform population of cells; cells are loosely cohesive, vacuolated cytoplasm, many with distinct intracytoplasmic vacuoles

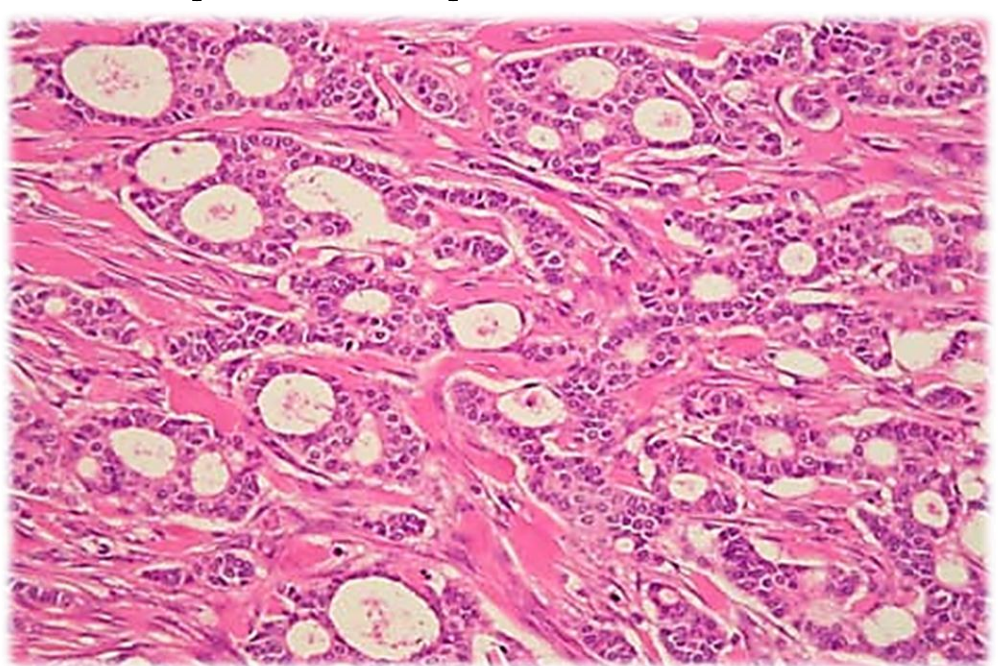
Invasive Ductal Carcinoma:

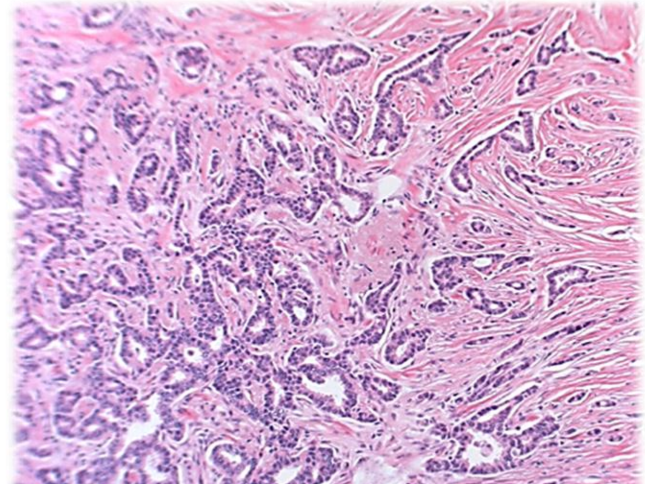
- Commonest form of breast cancer especially in poorer populations.
- ↑sing incidence of screen–detected cancer in developed countries (usually smaller; much better prognosis).
- Tethering of the skin.
- Retraction of the nipple.
- Axillary mass (spread to regional lymph nodes).
- Distant mets (lung, brain, bone).

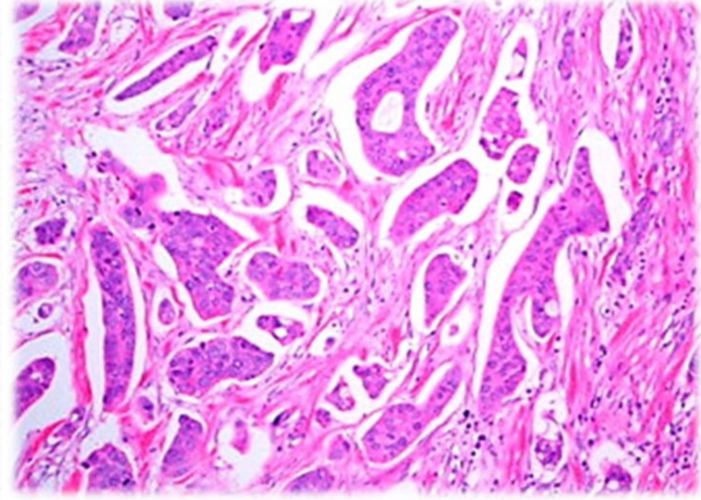
Clinical presentation:

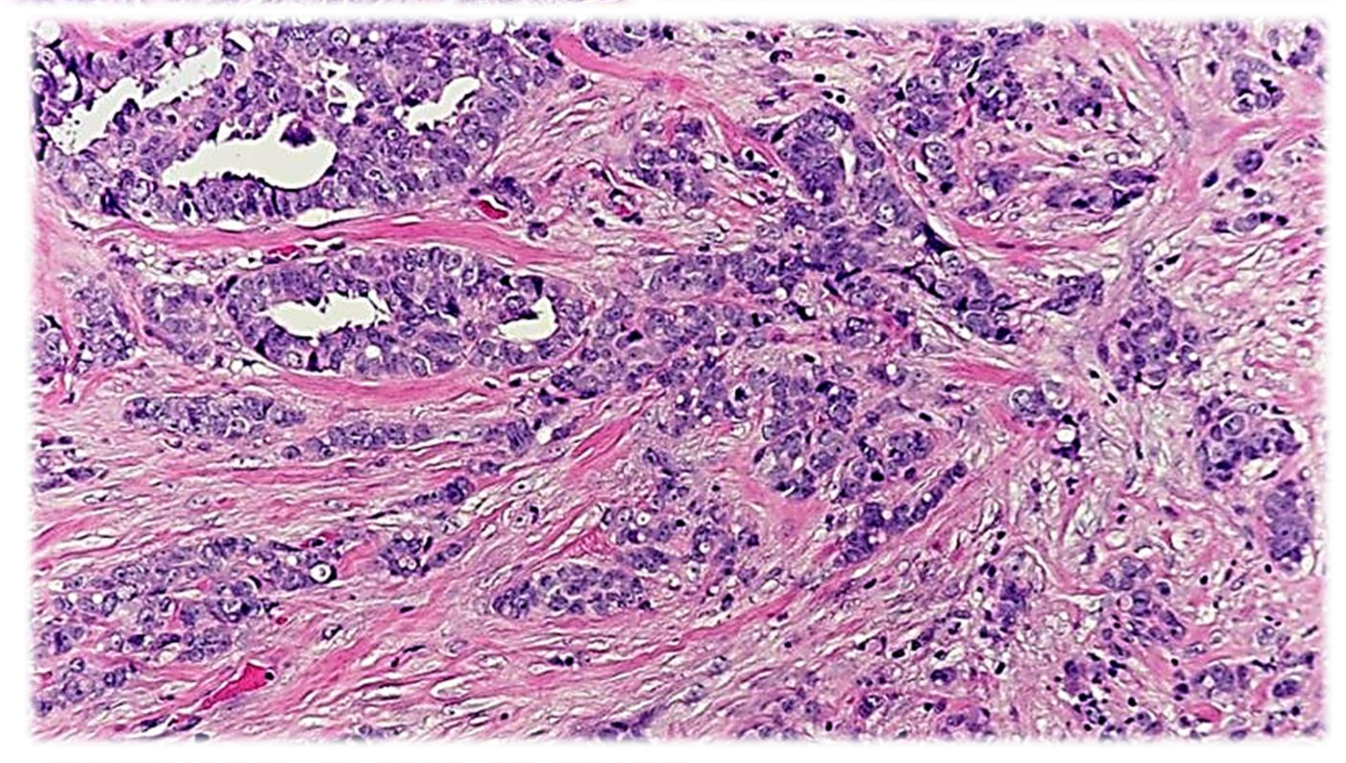
- Hard, irregular palpable lump.
- **Peau d'orange** (lymphatic obstruction, thickening/dimpling of the skin).
- **Paget's disease of the nipple** (ulceration/inflammation due to intraductal spread to the nipple).
- Tethering of the skin.
- Retraction of the nipple.
- Axillary mass (spread to regional lymph nodes).
- Distant mets (lung, brain, bone).
- Different histologic types exist.
- The most common is scirrhous carcinoma (IDC of no special type).
- This type is characterized grossly by an irregular, hard mass.
- Histology shows infiltrating clusters of malignant cells in a dense, fibrous stroma.

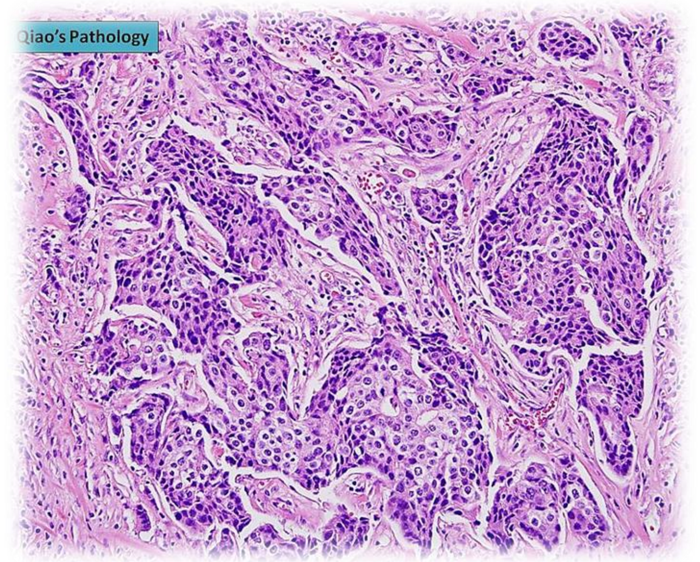


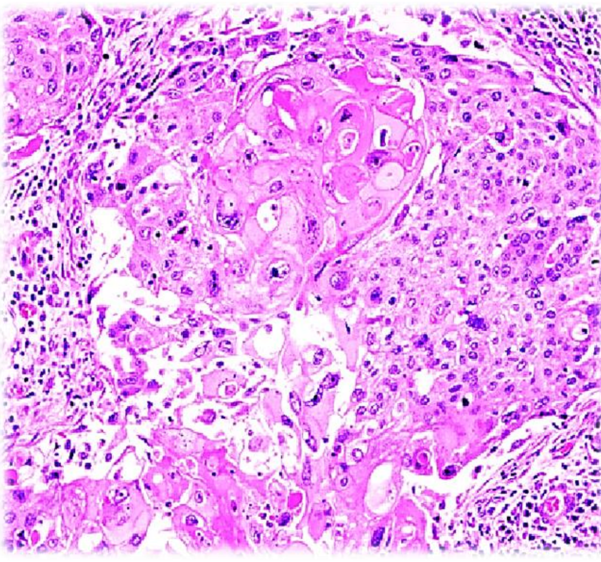




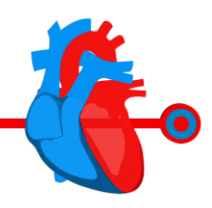




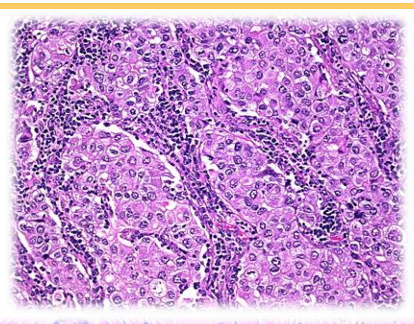

Qiao's Pathology



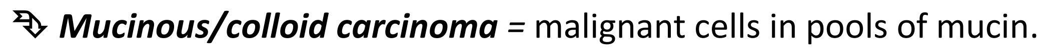




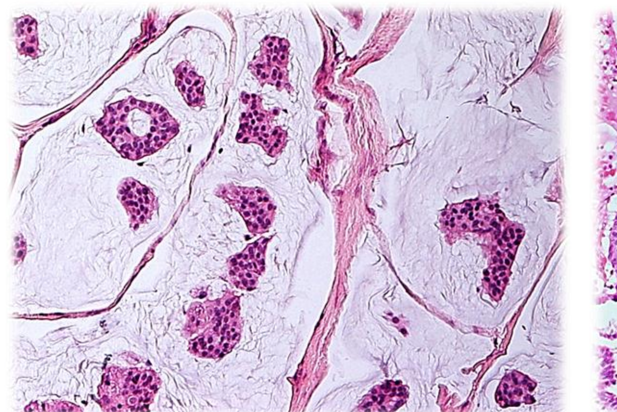
Special histologic types of IDC:

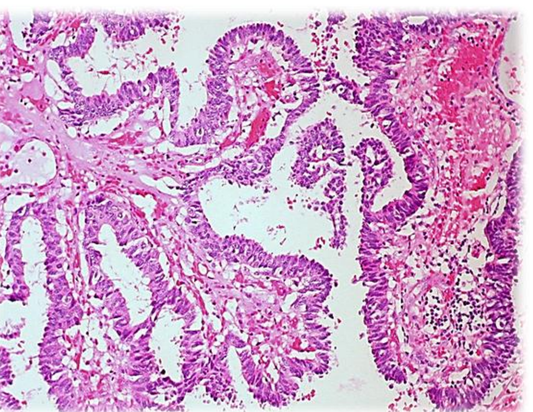


- ***Medullary carcinoma*** = circumscribed tumour; sheets of malignant cells in dense lymphoid stroma.
- ***Tubular carcinoma*** = infiltrating tubular structures on histology.



- ***Mucinous/colloid carcinoma*** = malignant cells in pools of mucin.
- ***Papillary carcinoma*** = papillary formations like papilloma + invasion.





Invasive Lobular Carcinoma:

- Much less common than IDC.
- Can present with similar features.
- More likely to be bilateral and/or multicentric (multiple lesions within the same breast)
- Classic histology = small, uniform cells arranged as:
  - Strands/columns within a fibrous stroma **("Indian-file")**.
  - Around uninvolved ducts **("bull's-eye" pattern)**.
- Metastasize more frequently to CSF, serosal surfaces and pelvic organs.

Prognosis

Stage:

- Staging systems inc. TNM.
- **Tumour size** and **axillary node status** are important parameters.
- *10*-year survival rate for lymph node neg disease is *80%* vs *35%* for tumours with positive nodes.

Tumour Grade:

- Different grading systems exist.
- ↑tumour grade = worse prognosis.

Histologic Subtypes.

Hormone Receptors:

- Estrogen receptors.
- Progesterone receptors.

Molecular Markers:

Her-2.

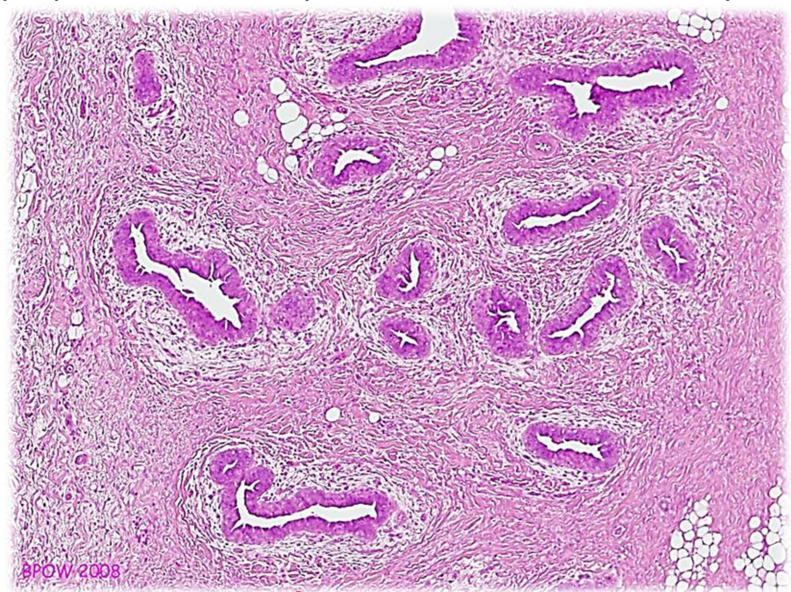
Treatment Options

- Surgery:
  - Mastectomy
  - +/- Axillary dissection
- Radiation therapy (local control).
- Chemotherapy (systemic control).
- Hormonal (systemic control).

The Male Breast

Gynecomastia

- Enlargement of the male breast due to hormonal imbalance (rel.↑estrogens):
  - Physiologic; seen at puberty or old age.
  - Pathologic; associated with cirrhosis, functional testicular tumours, certain drugs (alcohol, marijuana and anabolic steroids).
- Can be unilateral/bilateral; present as diffuse enlargement /defined mass.
- Most important clinically as a marker of hyperestrinism.
- Neoplasia needs to be excluded in certain cases.
- Ductal epithelial hyperplasia increased periductal stromal cellularity.



Carcinoma

- Very rare occurrence; female cancer to male cancer ratio approx *100:1*.
- Pathology and behavior is similar to cancers seen in women although with less breast tissue, skin involvement is more frequent.

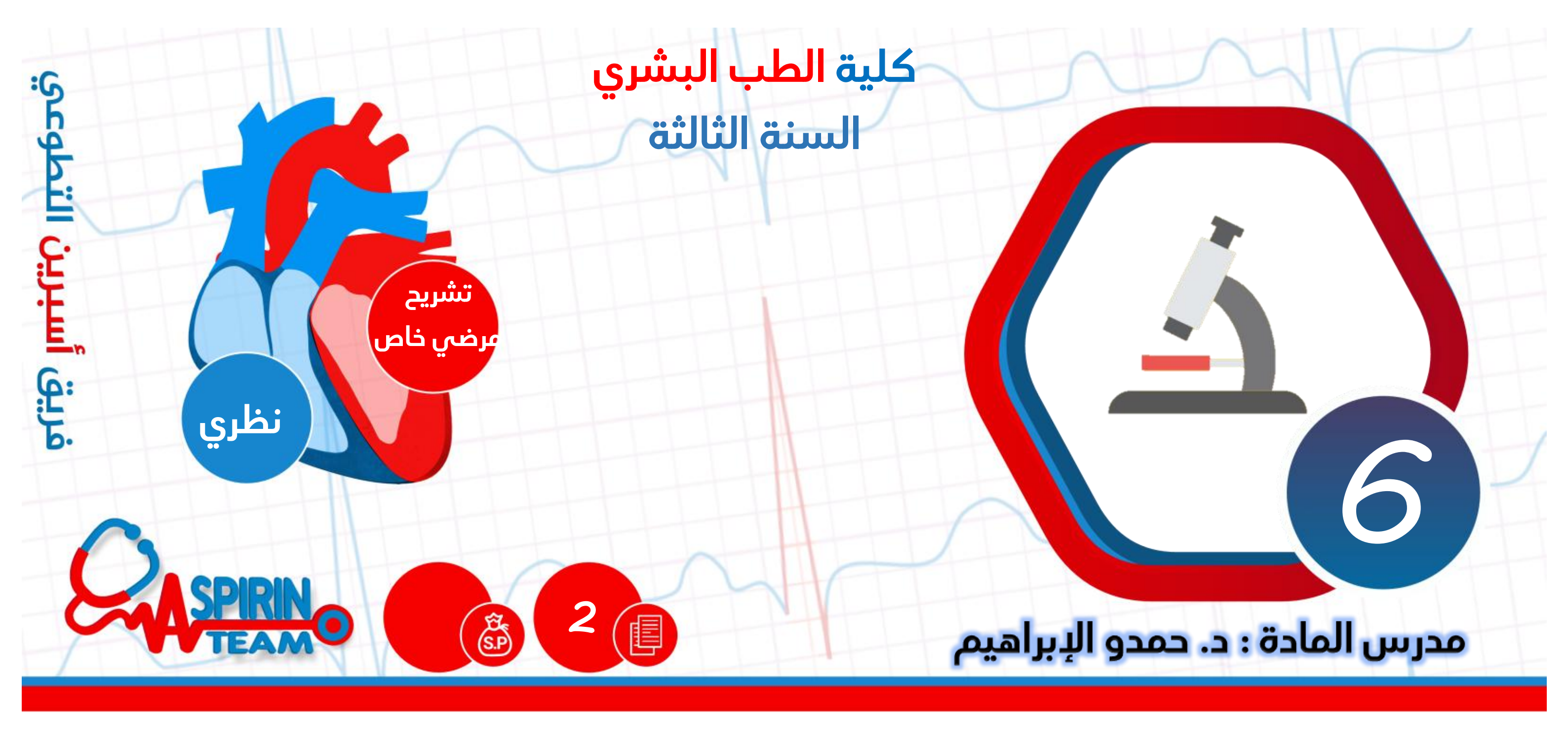
Paget's disease

- **presents as a nipple rash**: Nipple skin with crust, erythema resembling chronic eczema.
- May have ulceration.
- **Majority of cases are associated with DCIS or invasive carcinoma deeper in the breast**.
- Single cells or clusters of cells spread throughout the epidermis.
- Cells have abundant pale cytoplasm, irregular large nucleus with prominent nucleoli.
- Underlying dermis with chronic inflammation.



انتهت المحاضرة :)

دون ملاحظاتك:



Lymphomas

- Lymphomas
- Hodgkıns Lymphma
- Non-Hodgkıns Lymphma

Lymphomas

- Malignant neoplasms of lymphoid origin.
- Divided into Hodgkin's and Non-Hodgkin's types.
- All HL and 2/3rd of NHL occur in lymph nodes.
- Lymphoid neoplasms show some degree of T or B cell differentiation.
- Associated with immune system abnormalities.

Hodgkin's Lymphoma

Definition

- A lymphoma characterized by a heterogenous cellularity comprising a minority of specific neoplastic cells and a majority of reactive non-neoplastic cells.
- Age-bimodal distribution;b/w 15-34 yrs & 54 yrs.
- M>F.
- Etiology-EBV infection is implicated as R-S cells are EBV+ in 40% to 50% cases.
- Cervical and supraclavicular nodes are commonly involved.





- Enlarged LN- non painful, non tender.
- Immune deficiency symptoms.
- B symptoms.

Microscopic Description

1. Reactive Inflammatory Background (majority).
2. Neoplastic cells (minority).

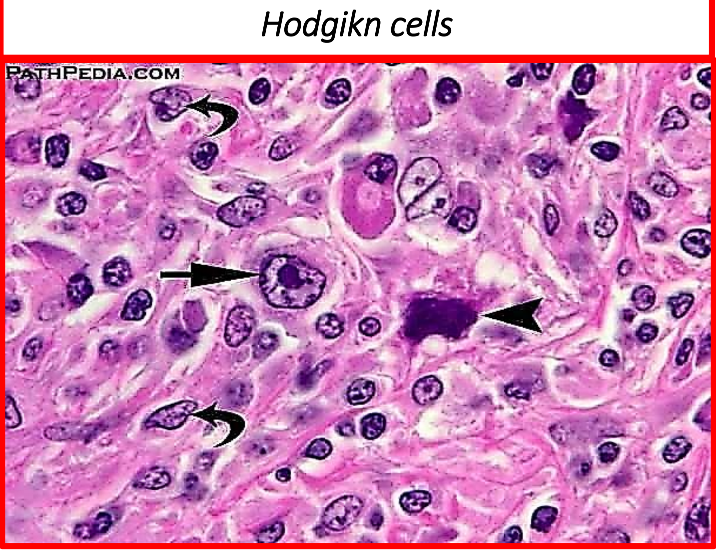
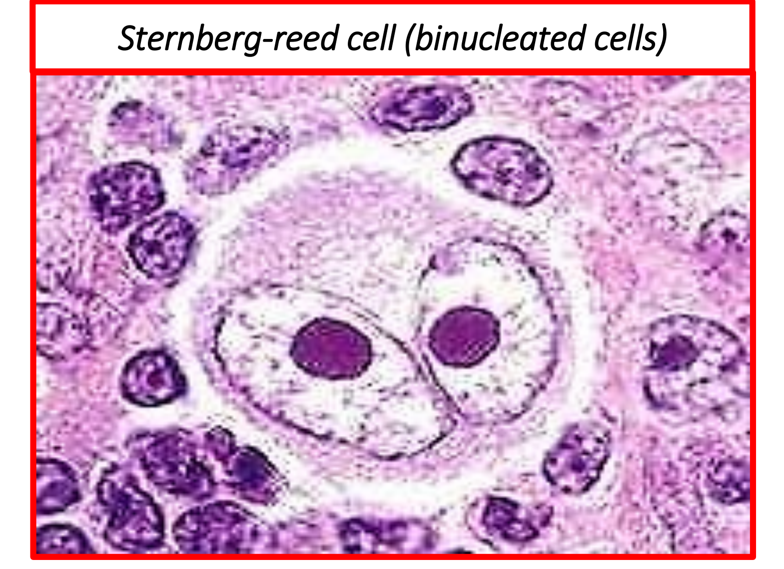
Majority Of Reactive Cells (Reactive Background):

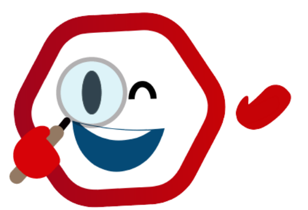
1. Lymphocytes.
2. Eosinophils.
3. Histiocytes.
4. Plasma cells.
5. Neutrophils.
6. Fibroblasts.

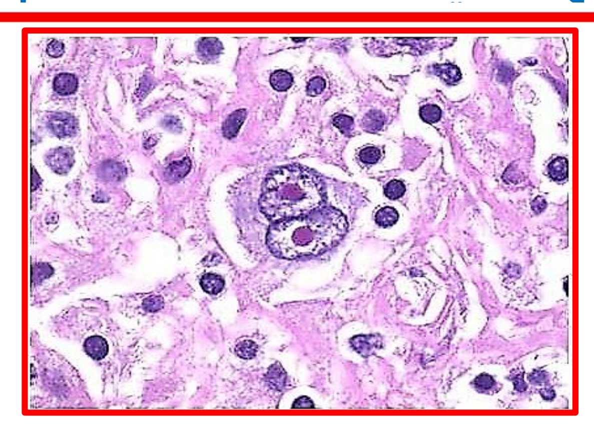
Minority Of Neoplastic Cells (The Classic Reed-Sternberg Cell) Is:

1. Large cell.
2. Abundant weakly acidophilic or amphophilic cytoplasm.
3. Nucleus is bilobed or polylobed so that the cell appears binucleated or multinucleated.
4. Nuclear membrane is thick.
5. Prominent acidophilic central nucleolus surrounded by a clear halo.

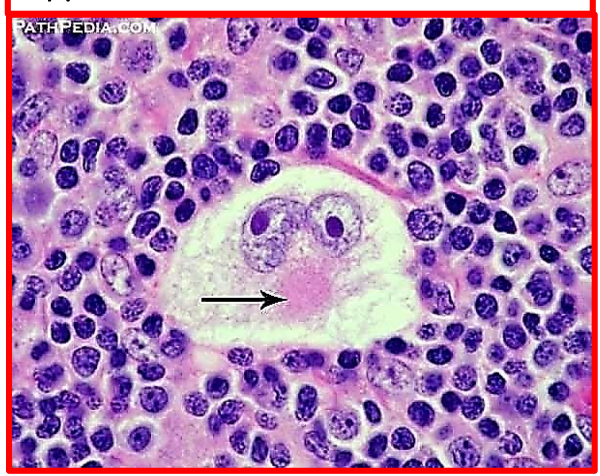
mononuclear variants of Reed-Sternberg cells called Hodgkin's cells.

Hodgikn cells	*Sternberg-reed cell (binucleated cells)*
	

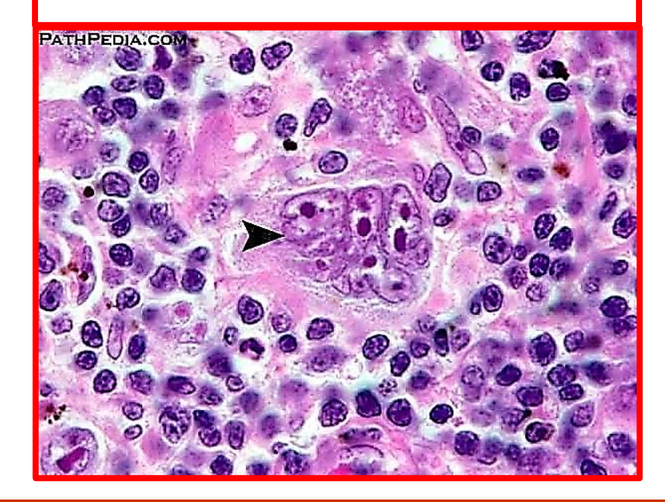




Two nuclear lobes face each other ("mirror image"), resulting "owl eye" appearance.



Hodgkin lymphoma reed Sternberg cells (Multinucleation).



WHO

1. Lymphocyte predominant, nodular.
2. Classic:
   a) Lymphocyte rich, classic.
   b) Mixed cellularity.
   c) Nodular sclerosis.
   d) Lymphocyte depleted.

Non-Hodgkin's lymphoma

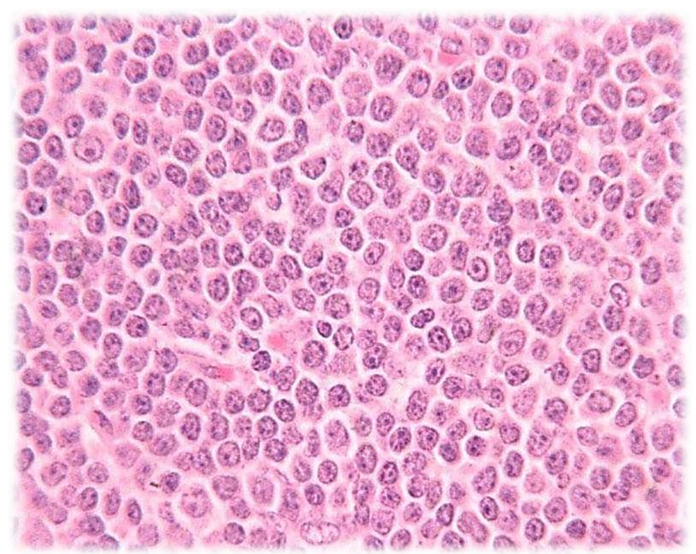
Divided

1. B-Cell Lymphoma.
2. T-cell Lymphoma.

Small cell lymphoma: (B cell originA)

Small Cell Lymphoma: (B cell origin):

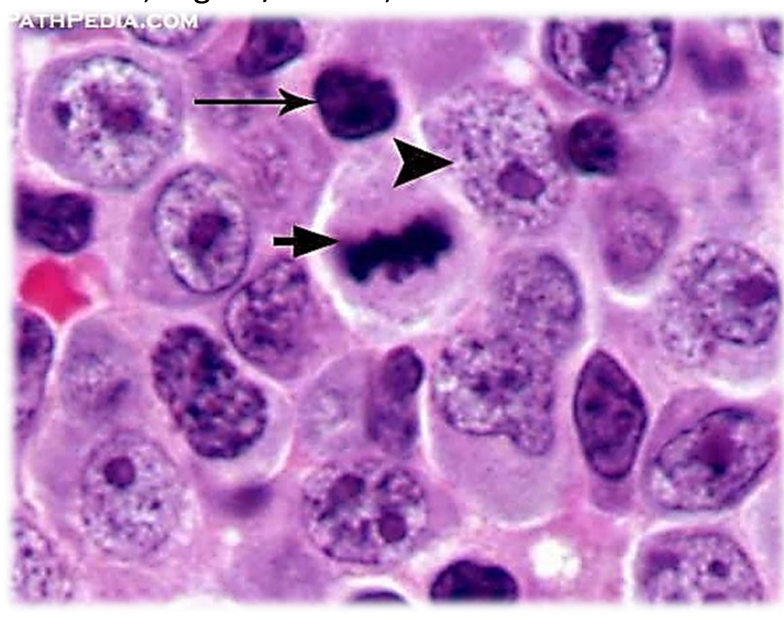
The architecture of the node monotonously effaced by small round lymphocytes with clumped chromatin, inconspicuous nucleoli, scant cytoplasm, and scanty mitotic activity.



Large Cell Lymphoma:

may be T or B cell Lymphmoas.

The architecture of the node effaced by large and pleomorphic lymphocytes with coarse chromatin, prominent nucleoli, High N/C Ratio, and numerous mitotic activity.



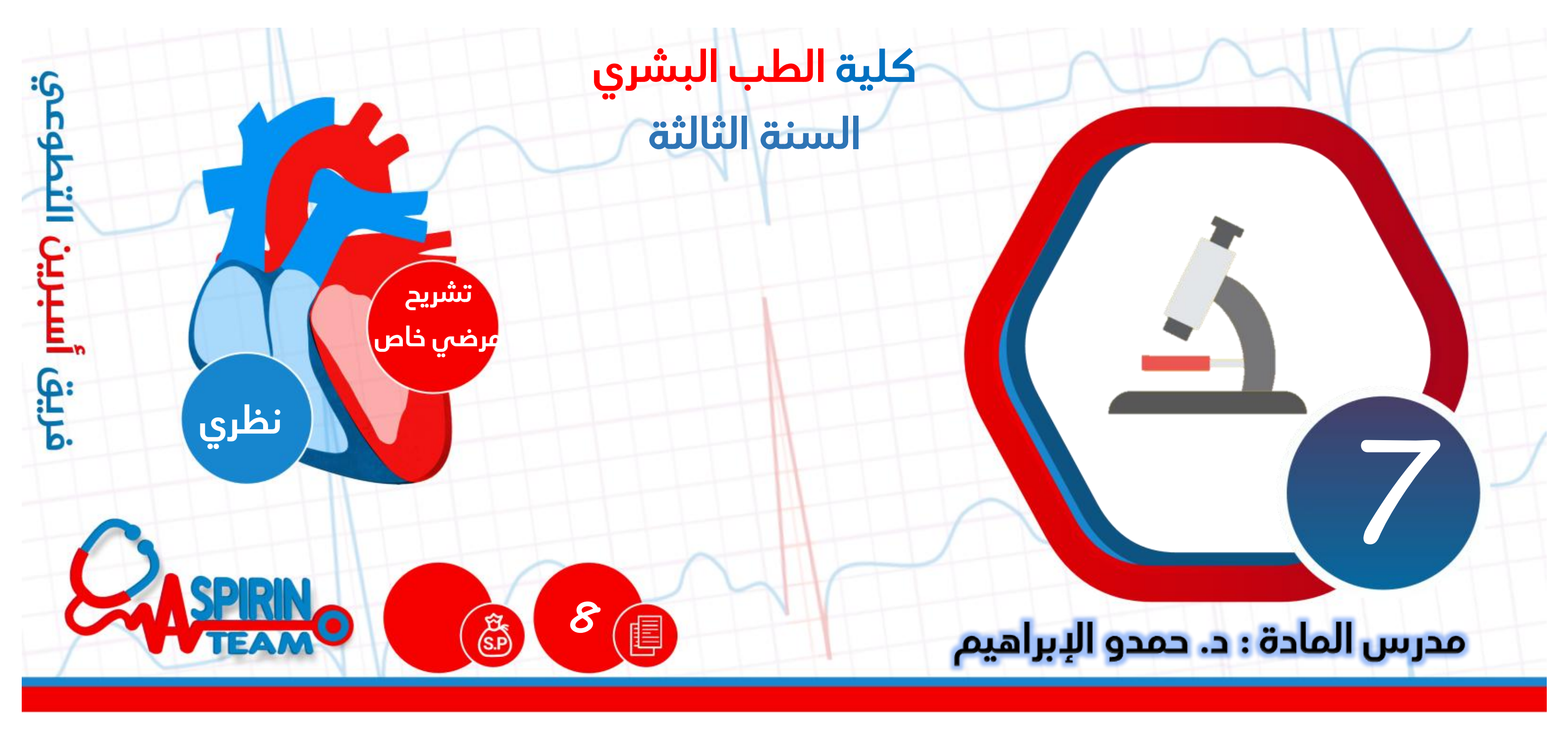
انتهت المحاضرة :(

دون ملاحظاتك:

....

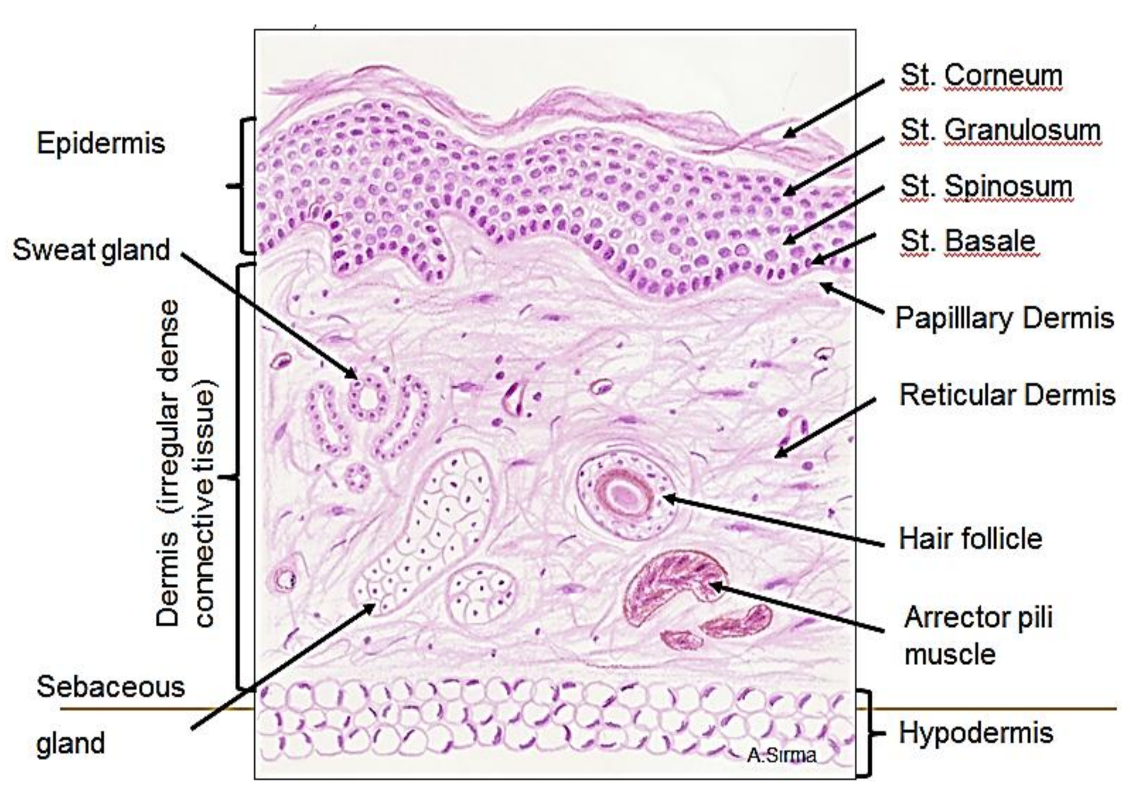
....

....



Skin

Normal Skin Histology



Skin, thin H&E

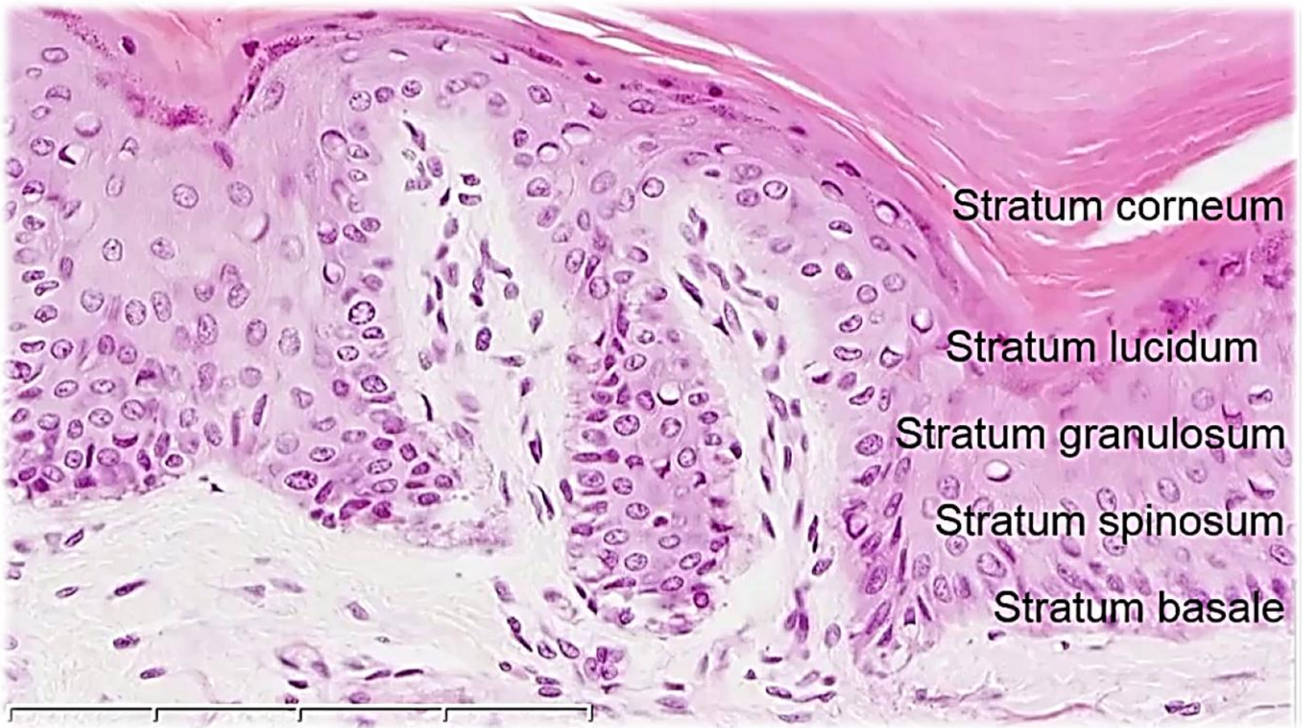
epidermis

dermis,
papillary layer

blood vessels

dermis,
reticular layer




Stratum corneum
Stratum lucidum
Stratum granulosum
Stratum spinosum
Stratum basale


Skin, thick trichrome
stratum corneum
stratum granulosum
stratum lucidum
stratum spinosum
stratum basale
dermis

Psoriasis

- Chronic, bilaterally symmetric, non-pruritic lesion of unknown etiology of elbows, knees, lower back, scalp.
- Associated with arthritis, myopathy, enteropathy.

Gross

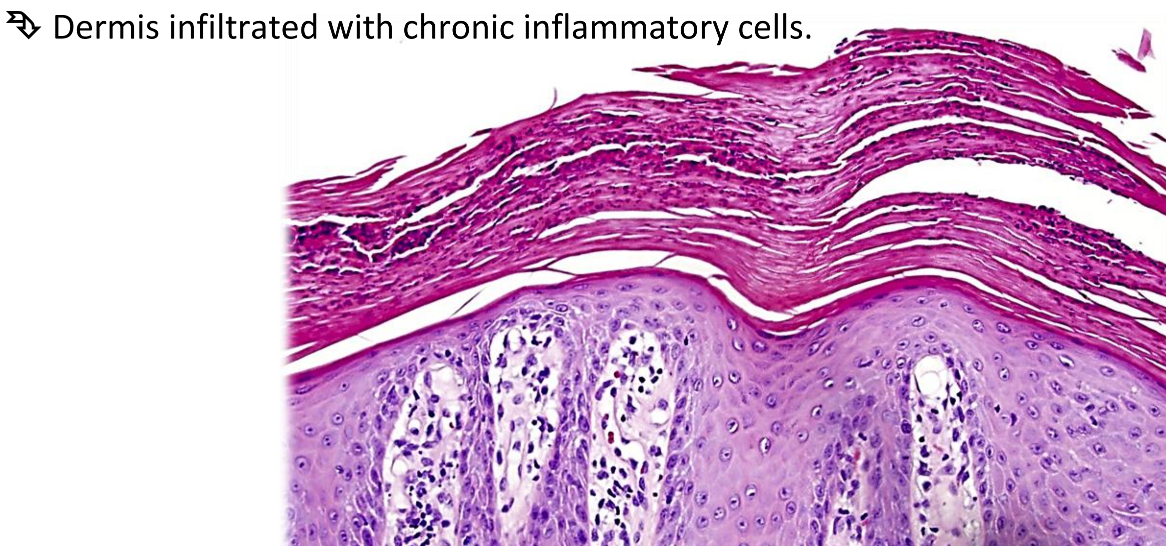
Well demarcated erythematous plaques covered by fine, loosely adherent, silvery-white scales.

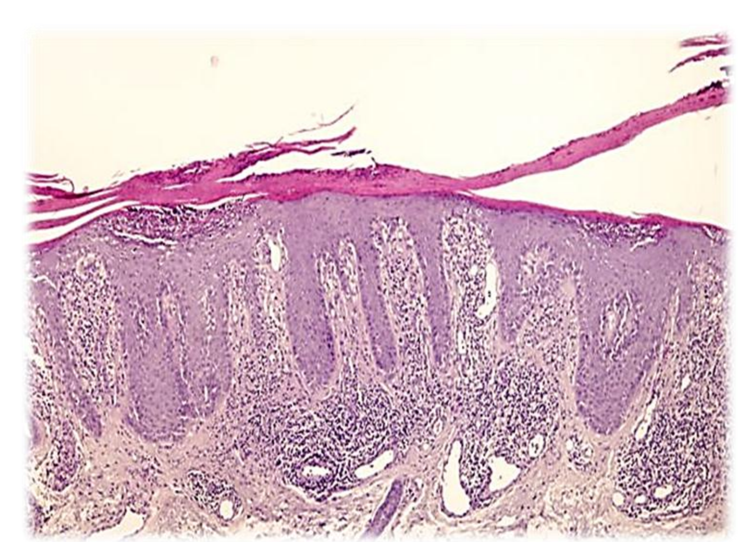


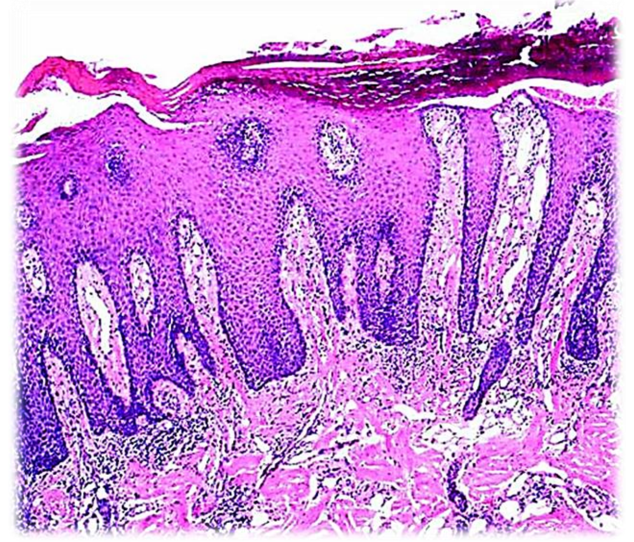


Microscopic (histologic) description

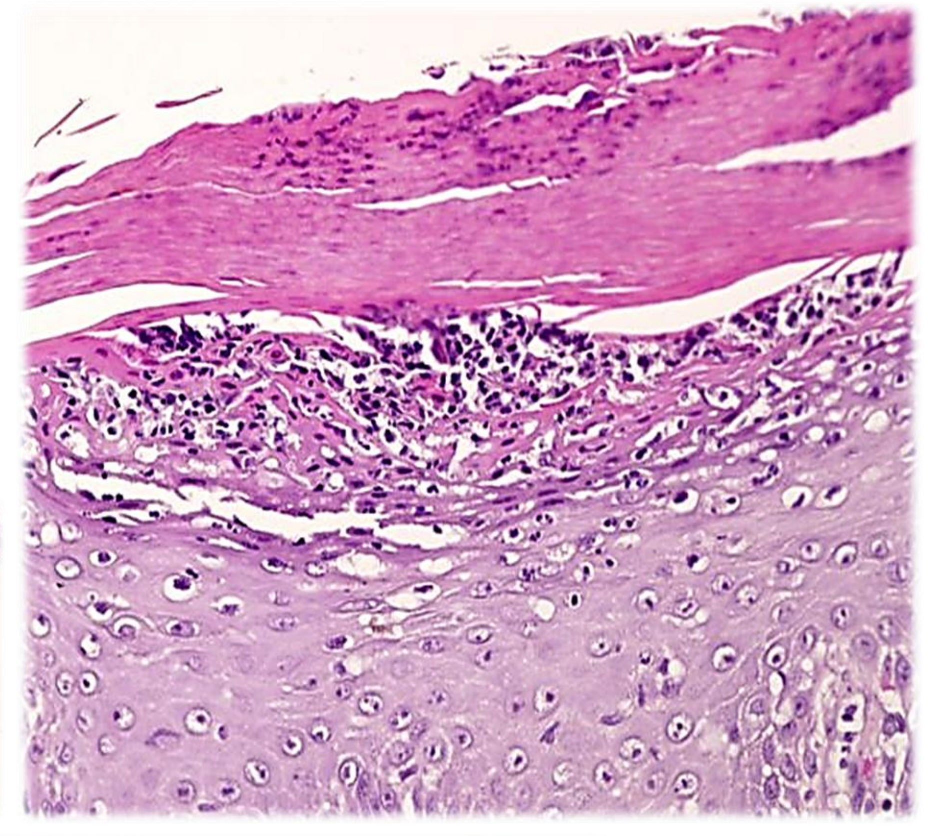
- **Parakeratosis** without hyperkeratosis, **acanthosis** with downward elongation of rete ridges (resembles a comb), **thin/no granular cell layer**, Munro microabscesses (neutrophils in parakeratotic scale).
- Dermis infiltrated with chronic inflammatory cells.

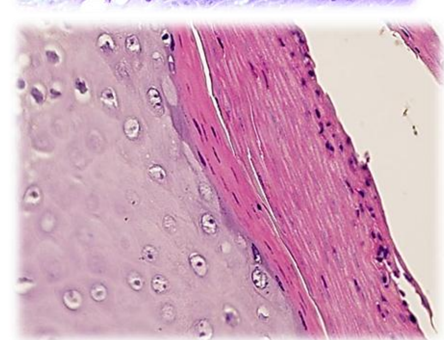














Basal cell carcinoma (BCC)

- BCC is most common malignancy of skin, constitutes ~80% of all skin cancers.
- ~900,000 new individuals are diagnosed with BCC per year in US.
- Occurs in all races, but much more often in fair skinned people.
- Usually in patients >40 years of age.
- Mainly sun exposed skin, in any hair bearing area (e.g. head and neck).

Gross

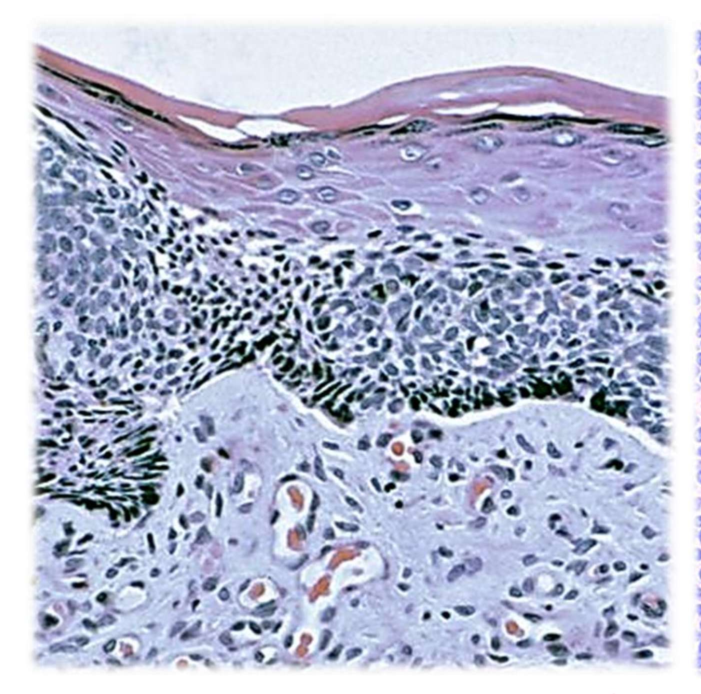
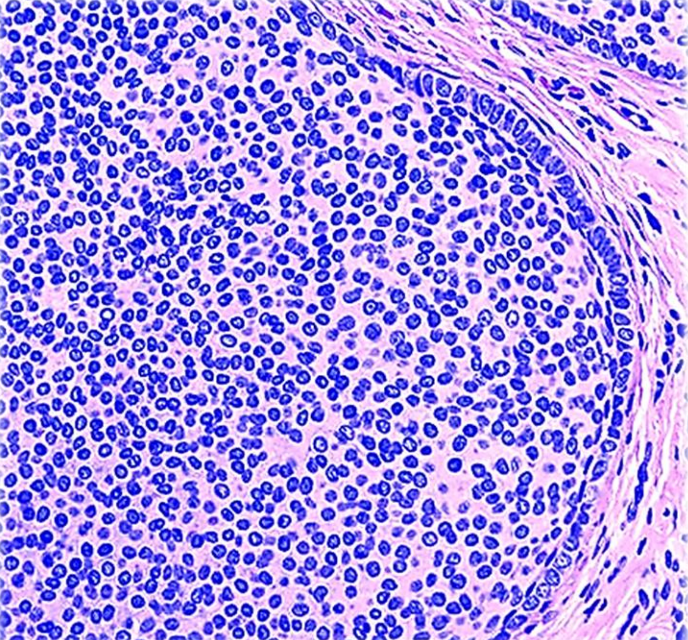
Most common appearance is a papule or nodule, which may be eroded or ulcerated (**ulcus rodens / rodent ulcer**).

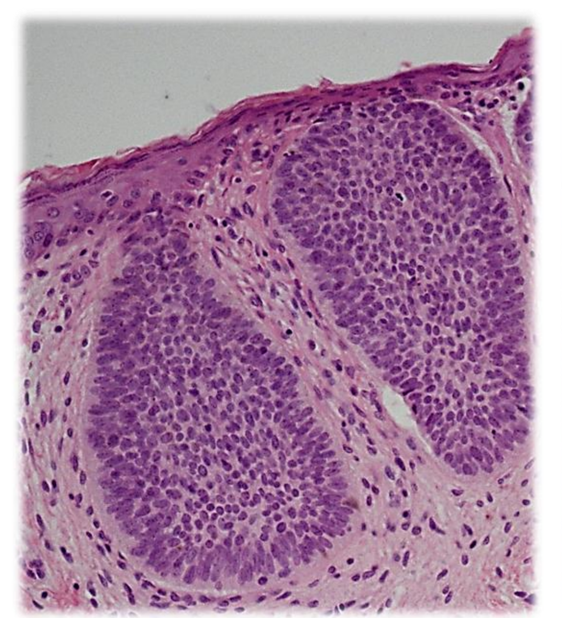


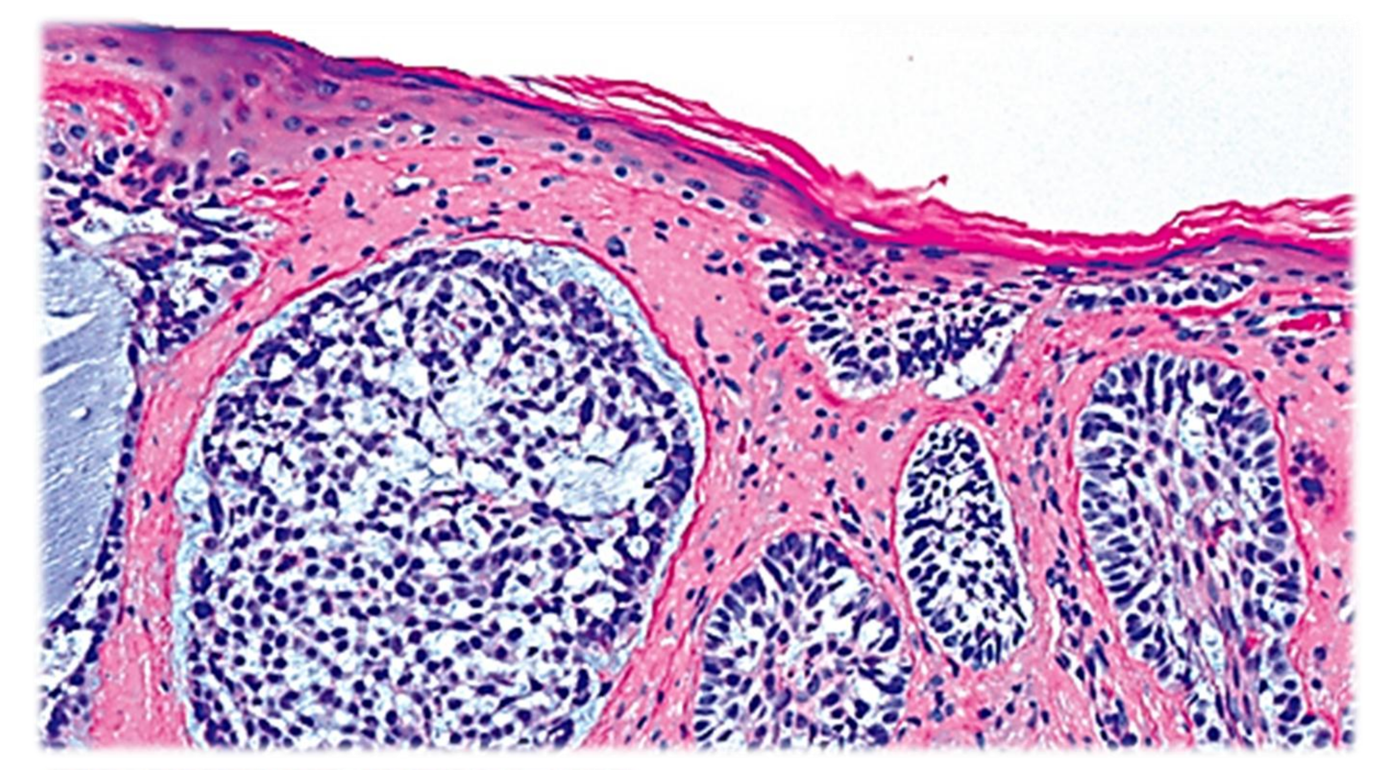
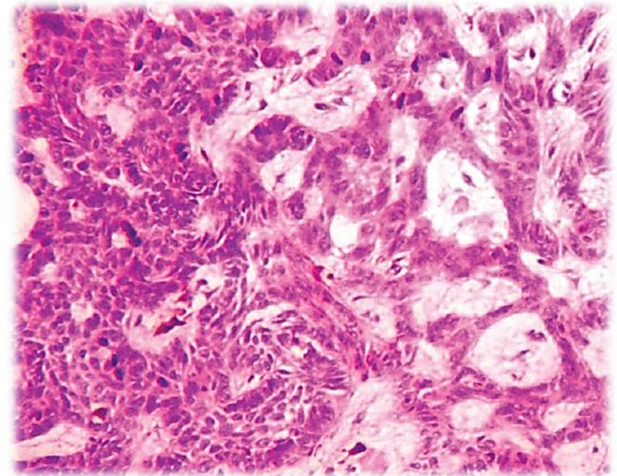
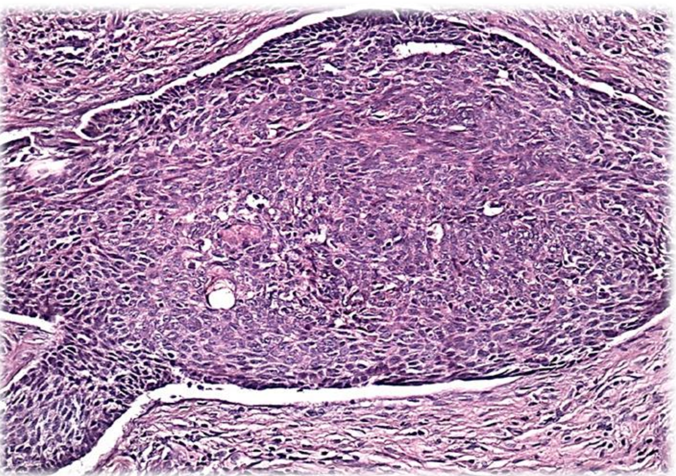


Microscopic (histologic) description

- Nests, cords and sheets of Basaloid cells with scant cytoplasm and elongated hyperchromatic nuclei, peripheral palisading, peritumoral clefting and mucinous alteration of surrounding stroma.
- Also mitotic figures, apoptotic bodies.



Squamous cell carcinoma (SCC)

- *2* most common invasive skin cancer, after basal cell carcinoma Derived from keratinocytes in epidermal layer.
- Usually UV light, Actinic keratosis (precursor lesion), albinism (lack of pigmentation in skin).
- Burn scars.
- Chronic ulcers.
- Face, ears, scalp, dorsal hands.
- May present as thin plaque or erythematous scaly papule.
- Thicker tumors typically present as erythematous plaque, nodule, ulcer.

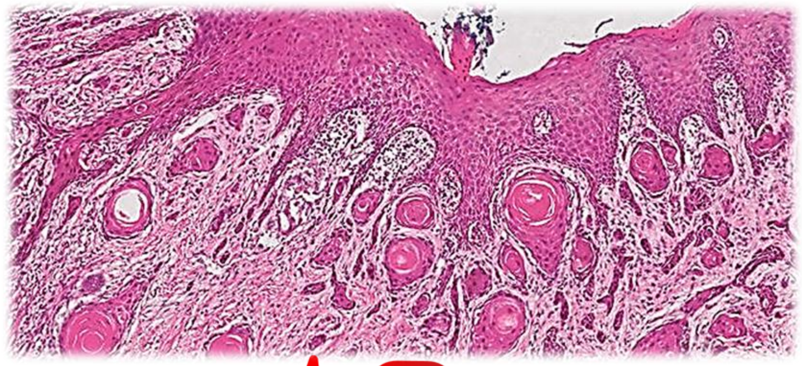
Gross





Microscopic features

- SCC forms nests of squamous epithelial cells arising from the epidermis and extending into the dermis.
- The malignant cells are often large with abundant Eosinophilic cytoplasm and a large, often vesicular, nucleus. Variable keratinization (keratin pearls).
- Ulceration.
- Carcinoma that infiltrates dermis.



Keratin production

seborrheic keratosis

Common, benign lesion developing in middle aged and elderly, all races and genders

Clinical features.

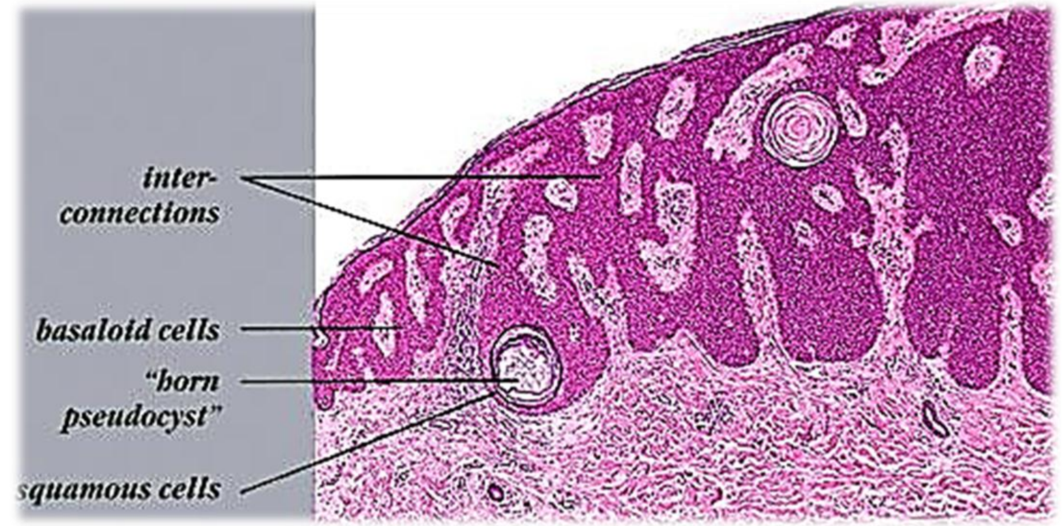
- Single or multiple, sharply demarcated pigmented lesion that protrudes above surface of skin.
- Soft, tan-black.
- Few millimeters to several centimeters in size.
- Can occur anywhere except palms and soles.
- Commonly on trunk.

Gross




Microscopic

Acanthotic proliferations of small cuboidal keratinocytes without cytologic atypia Usually has "horn pseudocysts" (round intralesional cysts of loose keratin.



Skin Nonmelanocytic tumors

Intradermal Nevus

- Flat, pedunculated or papillary, often hairy.
- Flesh colored or lightly pigmented.
- Small nests of melanocytes in upper dermis, often around pilosebaceous units, with variable pigmentation and cellularity.

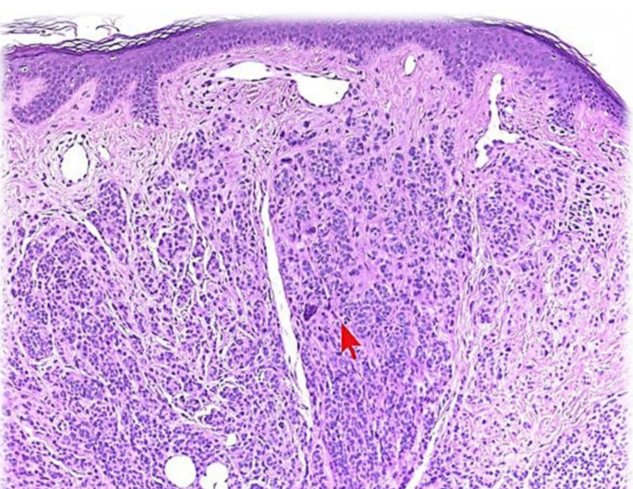
Gross:



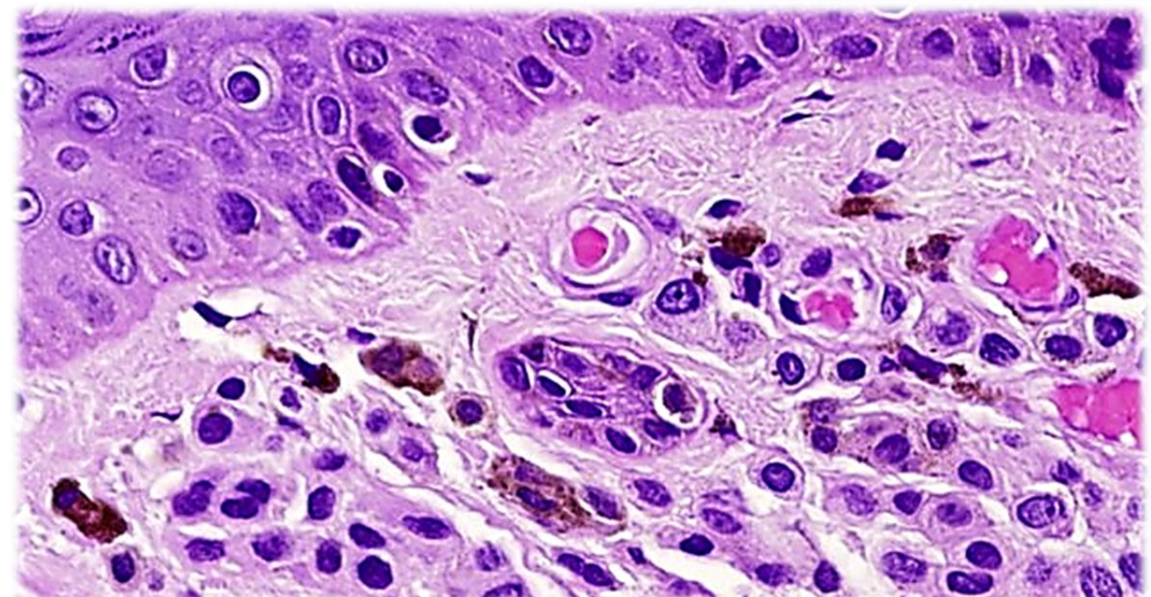


Microscopic:





intradermal = only within the dermis



Malignant Melanoma

Affects all body surfaces, but usually legs and trunk.

Gross:





Microscopic (histologic) description:



- Epidermis is thin and may be ulcerated.
- No in situ melanoma.
- Dermal component consists of a cohesive nodule of tumor cells with pushing border.
- Cells are most commonly epithelioid, may be spindled or small with occasional monster cells.

Prominent nucleoli

انتهت المحاضرة :)

دون ملاحظاتك:

....

....

....

....

....

....

....

....

....

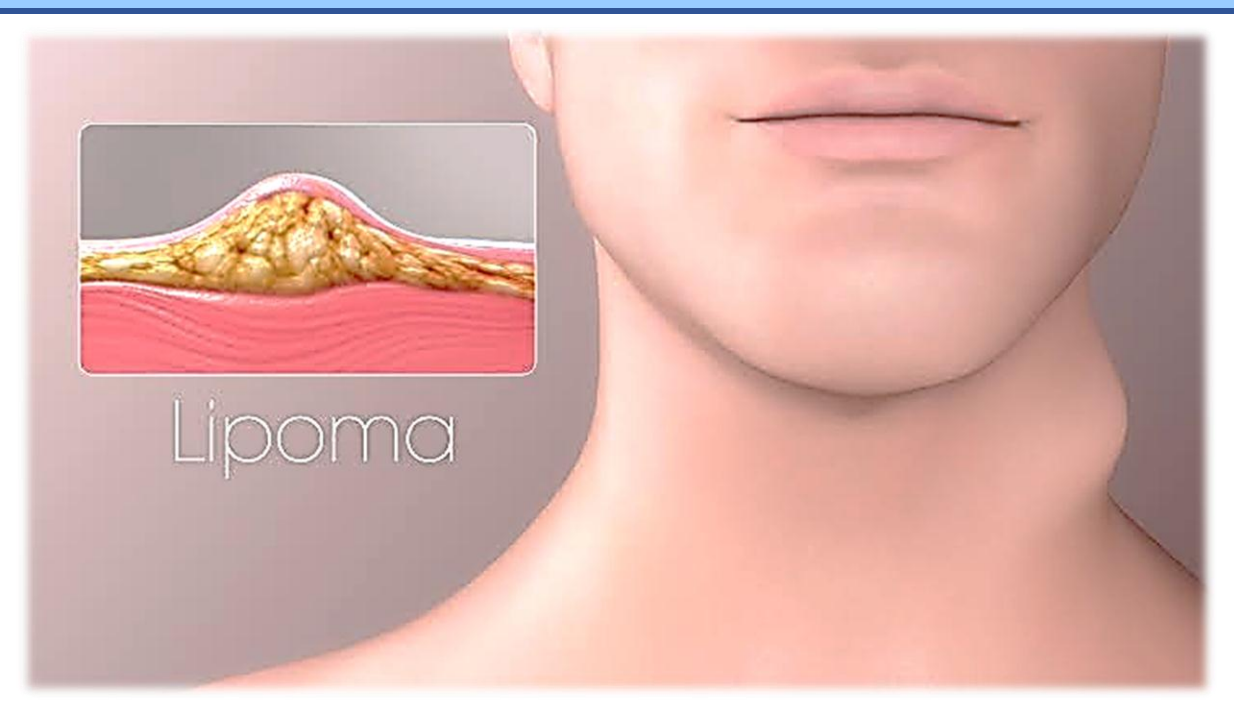
....



فهرس المحاضرة

Fatty tissue

Lipoma



Gross:





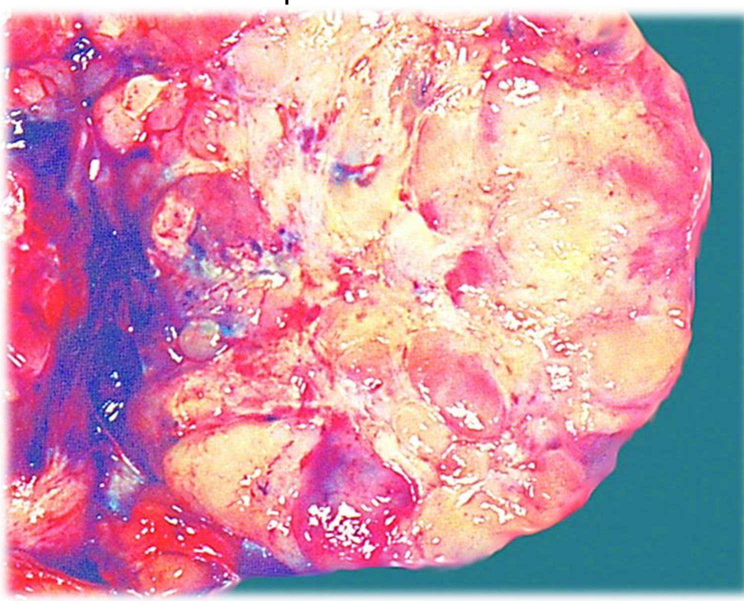
Microscopic:

Liposarcoma

- Most common soft tissue sarcoma of adults *(20%)*.
- Deep soft tissue (thigh, retroperitoneum).
- Tumor size and histologic classification are important prognostic factors.

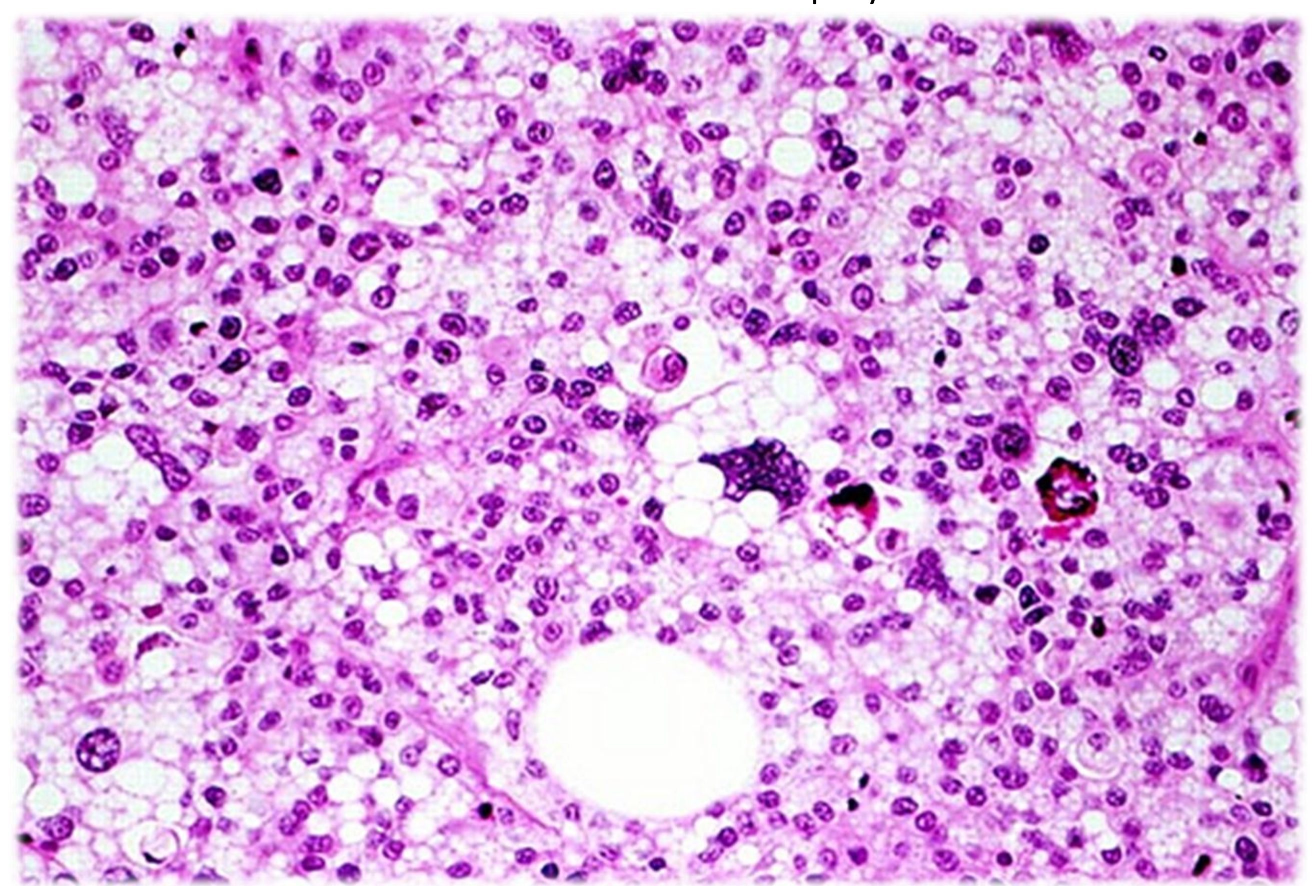
Gross description:

Large, well circumscribed but not encapsulated.



Microscopic (histologic) description:

- Lipoblasts are relatively specific, resemble fetal fat cells, and are somewhat smaller than mature adipocytes.
- Lipoblasts have round, sharply demarcated cytoplasmic lipid (clear) vacuoles which scallop the nucleus and are smaller than vacuoles of mature adipocytes.



Fibrous tissue

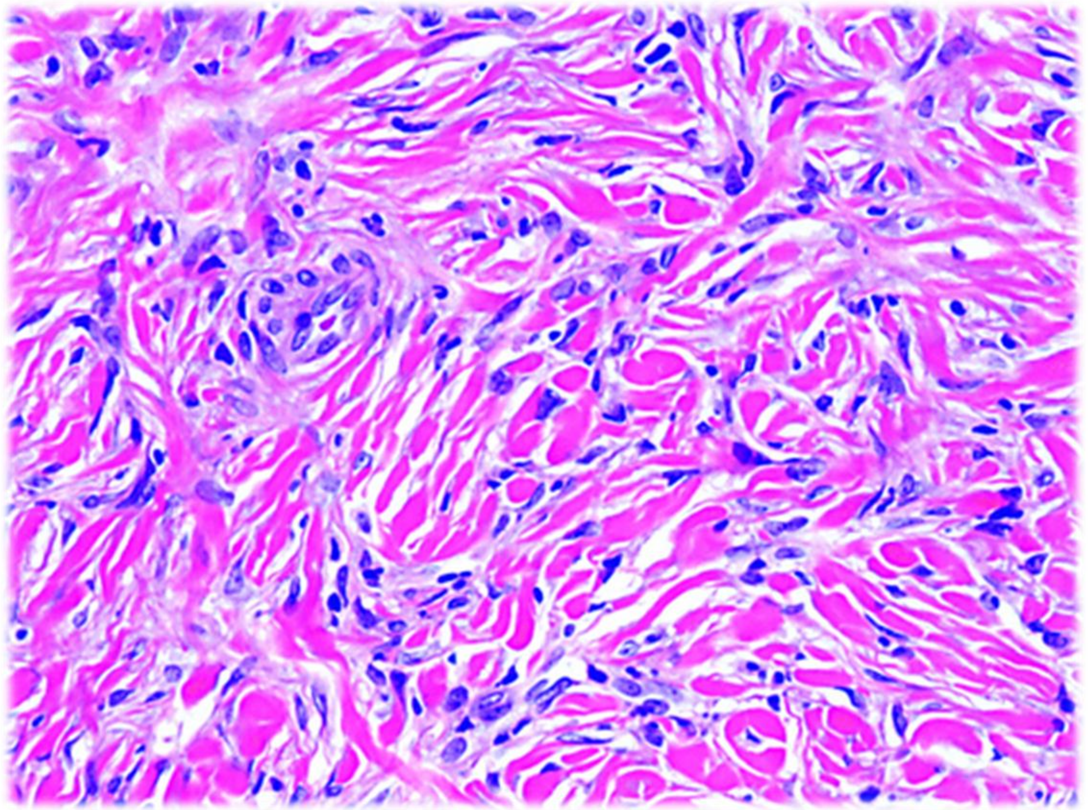
Fibroma

may occur on any part of the skin. color as the skin, with a diameter from *1* to *5* mm. It presents as dome-shaped a hard nodule, raised from the skin with a smooth surface.

skin Fibroma (dermatofibroma) – Gross:



Microscopic :



fibrosarcoma

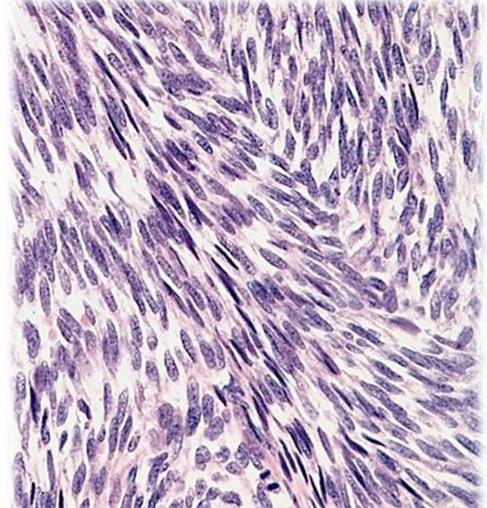
- Malignant tumor of fibroblasts with herringbone architecture and variable collagen.
- deep soft tissue of lower extremities or trunk, only rarely in retroperitoneum or mediastinum.
- *50%* recur, *25%* metastasize (lung, bone).

Gross description:

- May appear well circumscribed but nonencapsulated, Fleshy, hemorrhagic, necrotic, white-tan.

Microscopic (histologic) description:

Highly cellular fibroblastic proliferation in herringbone pattern (cells in columns of short parallel lines with all the lines in one column sloping one way and lines in adjacent columns sloping the other way)Cells have scant cytoplasm, tapering elongated dark nuclei with increased granular chromatin, variable nucleoli, Mitotic activity present, often with abnormal forms, Variable collagen.



Skeletal muscle

Rhabdomyoma

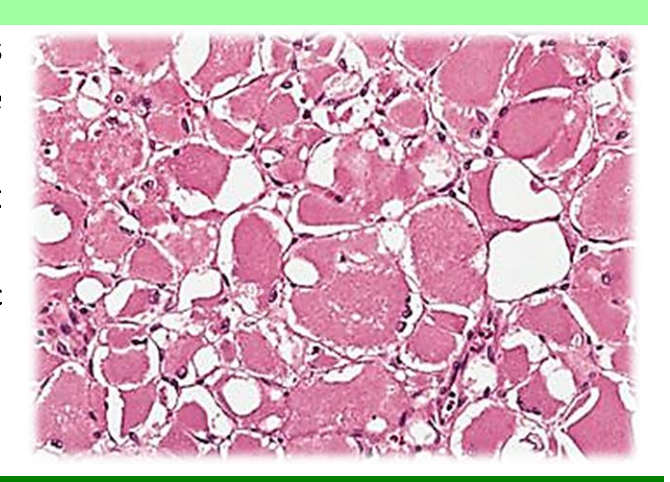
- Benign tumor of mature skeletal muscle.
- Extracardiac rhabdomyomas are divided into fetal, adult and genital histologic types.
- Usually head and neck, particularly oral cavity.

Gross description:

Median *3* cm, circumscribed, soft, tan-red-brown Nodular or lobulated.



Microscopic (histologic) description:



- Well circumscribed, not encapsulated, sheets of large, well differentiated skeletal muscle cells.
- Cells are round or polygonal with abundant eosinophilic fibrillar or granular cytoplasm with frequent cross striations and intracytoplasmic rod-like inclusion.

Rhabdomyosarcoma

- Most common soft tissue sarcoma of childhood/adolescence (*5-8%* of solid pediatric tumors, *50%* of pediatric soft tissue sarcomas).
- *50%* at *0-9* years.
- Children *2-6* years usually have head, neck or GU tumors.
- Teenagers usually have paratesticular, trunk or abdominal tumors.
- Relatively rare in adults, who often have pleomorphic .
- Head and neck tumor are more often embryonal types.

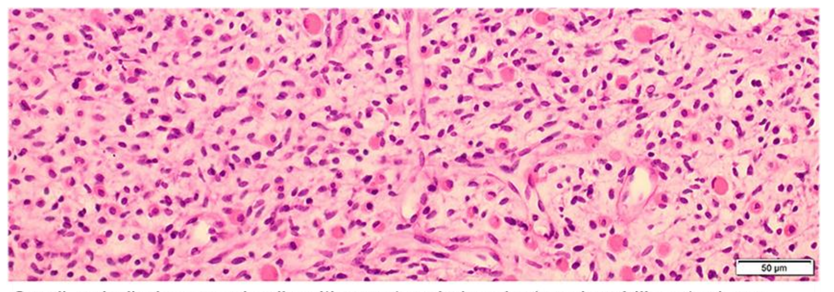
Gross description:

Poorly circumscribed mass, white, soft or firm, infiltrative.



Microscopic (histologic) description:

Composed of primitive mesenchymal cells that show variable degrees of cytoplasmic skeletal muscle differentiation.



Small, spindled or round cells with scant and abundant eosinophilic cytoplasm

Schwann cells

Schwannoma

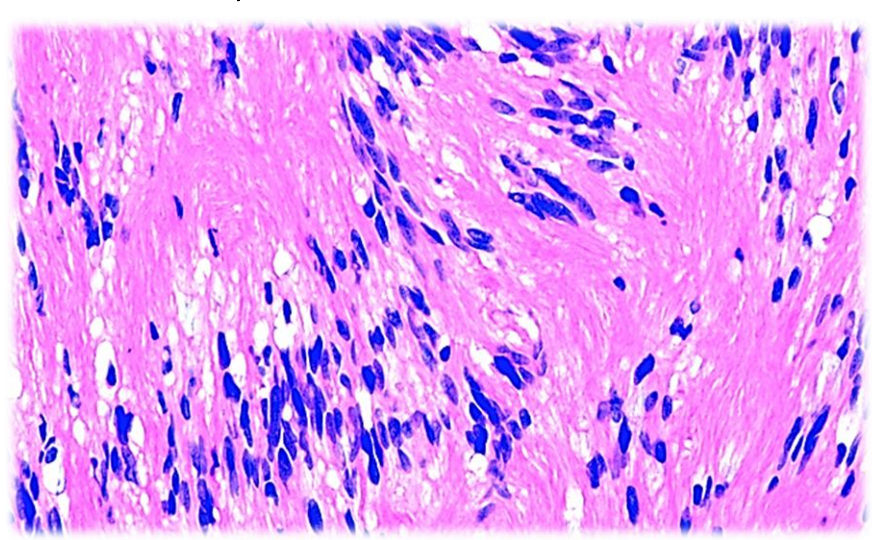
- Encapsulated biphasic nerve sheath tumor derived from Schwann cells.
- Head, neck, flexor upper and lower extremities, retroperitoneum, posterior spinal roots.

Gross description:

- Usually solitary.

Microscopic (histologic) description:

Biphasic: compact hypercellular Antoni A areas and myxoid hypocellular Antoni B areas (may be absent in small tumors).

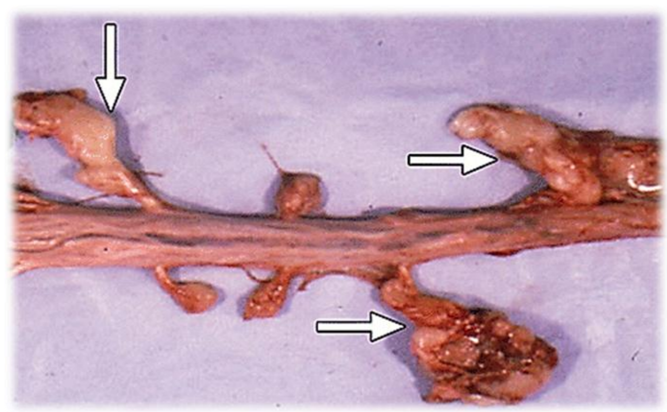


malignant schwannoma

- **Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST).**
- Bulky deep-seated tumor usually arising from major nerves in neck, forearm, lower leg, buttock.

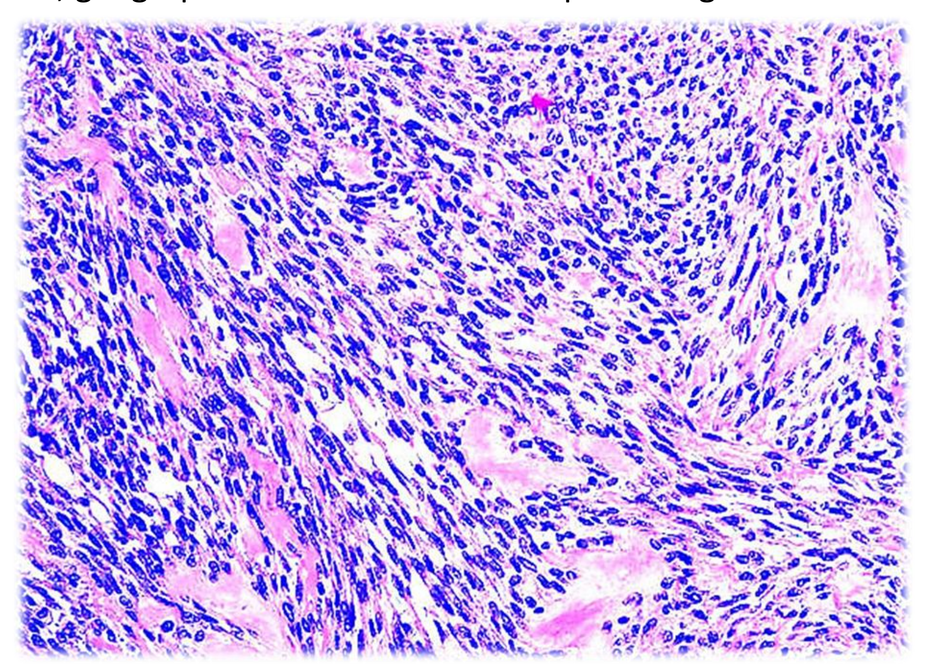
Gross description:

- Large mass producing fusiform enlargement of major nerve.



Microscopic (histologic) description:

- Monomorphic serpentine cells, palisading, large gaping vascular spaces, perivascular plump tumor cells, geographic necrosis with tumor palisading.



Osseous tissue

Osteoma

- Bone forming tumors.
- Benign bone-forming tumor composed of compact or mature trabecular bone limited almost exclusively to craniofacial bones, especially paranasal sinuses.





Radiology description:

- Well demarcated tumors.
- Dense compact bone with varying amounts of central lucency.

Microscopic (histologic) description:

- Composed primarily of dense, compact bone and broad trabeculae of mature bone within paucicellular fibrous stroma.



osteosarcoma

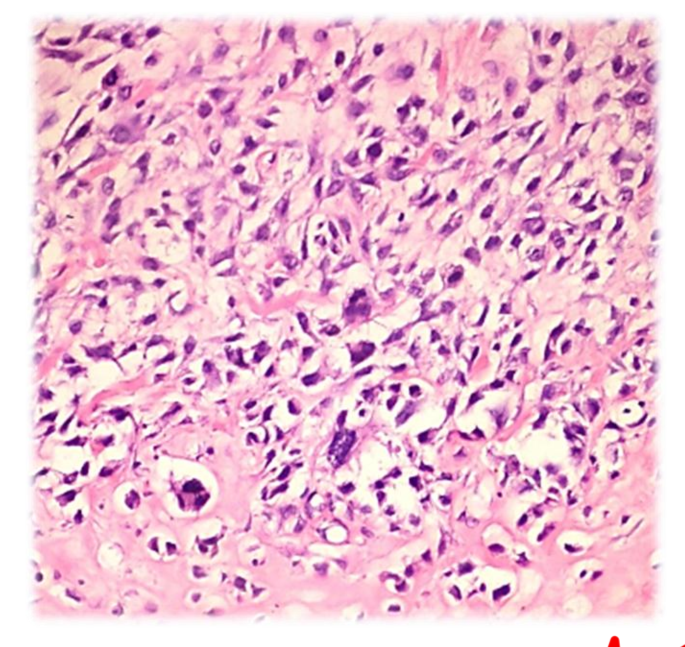
- Osteosarcoma (OS) is a malignant, high grade tumor of bone in which the tumor cells produce osteoid (bone).
- Second most common bone malignancy after myeloma.
- Patients with osteosarcomas are *10* to *20*.
- Most long bones.

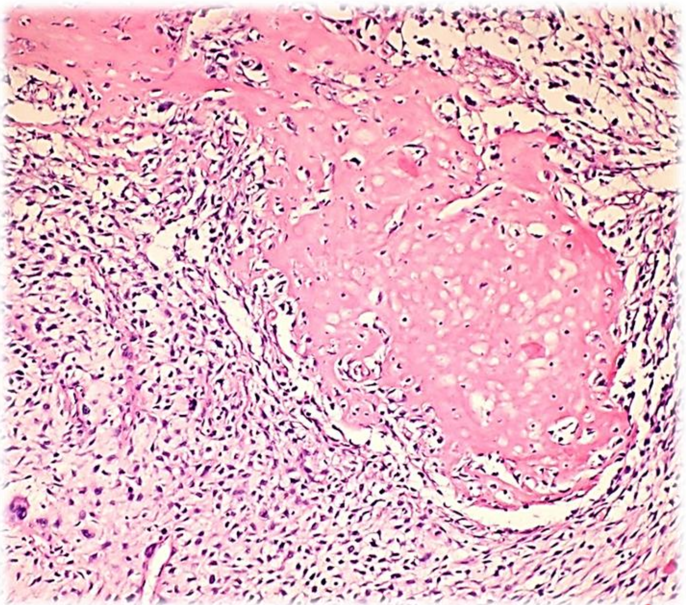
Radiology description:

- Can show radiopaque, radiolucent or mixed appearances.
- May be destructive with permeative margins.

Microscopic (histologic) description:

- Osteosarcomas are composed of sarcomatous tumor cells that produces malignant bone or osteoid.
- The tumor cells may have densely eosinophilic cytoplasm resembling osteoblasts but often are larger than normal osteoblasts and vary in size with nuclear atypia.





Cartilaginous tumors

Chondroma

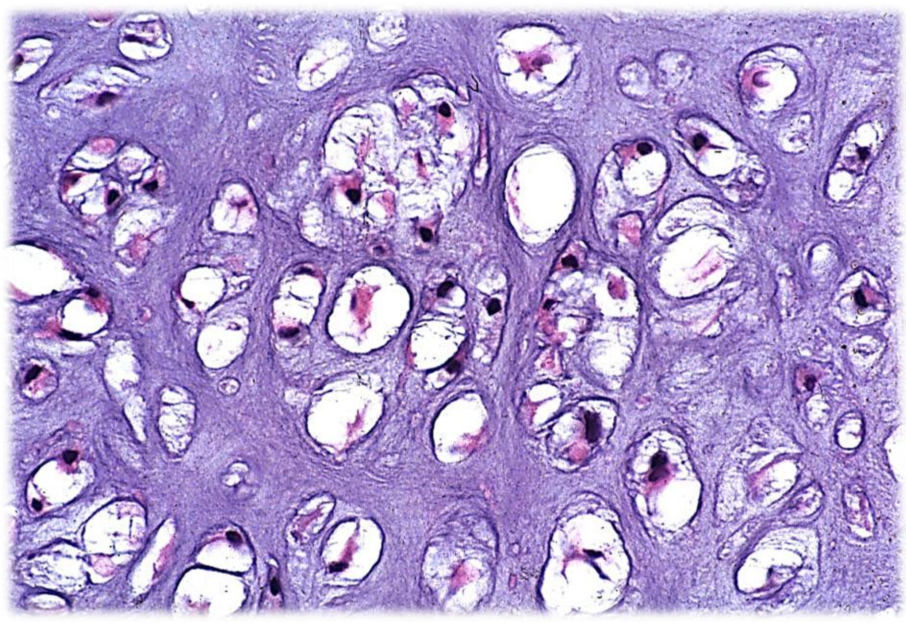
- **Benign cartilaginous tumor.**
- enchondroma (arise from diaphyseal medullary cavity).
- **Sites:** small bones of hands and feet (rare in thumb or ribs.

Gross description:

- Well circumscribed, pale blue, solid, resembles cartilage but without myxoid change.

Microscopic (histologic) description:

- Lobules of hyaline cartilage encased by bone and covered by perichondrium (fibrous tissue).

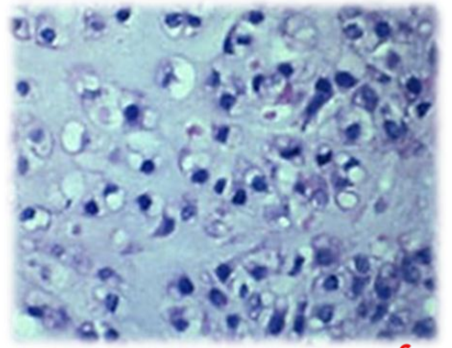


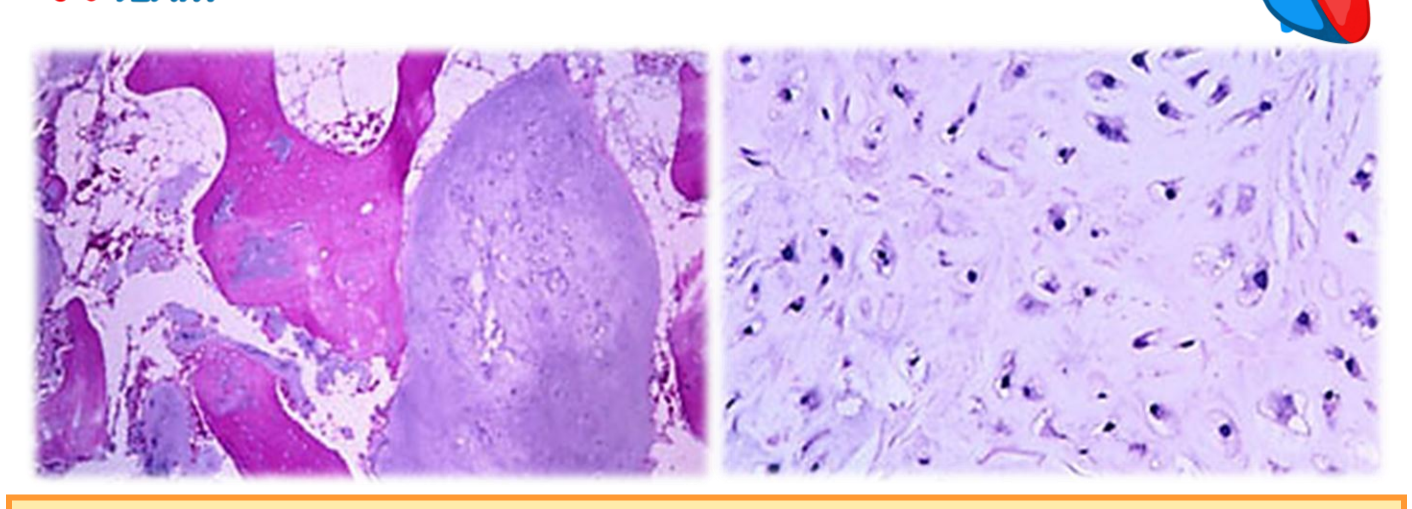
Chondrosarcoma

- Usually ages *30-60* years, *75%* males.
- Sites: large bones - pelvis, ribs, femur, humerus, vertebrae; unusual in hands, feet, jaw, skull.

Microscopic (histologic) description:

- Tumor cells produce cartilaginous matrix.
- Either well, moderate or poorly differentiated.





Osteochondroma





- Also called exostosis: Most common benign bone tumor 50-75% males, mean age 10 years, usually age 20 years or less.
- Common; solitary or multiple.

Gross description:

- Cartilage - capped bony outgrowth up to 10 cm (mean 4 cm), attached to skeleton by bony stalk, not in medullary cavity.
- Cartilage cap usually regular and thin.

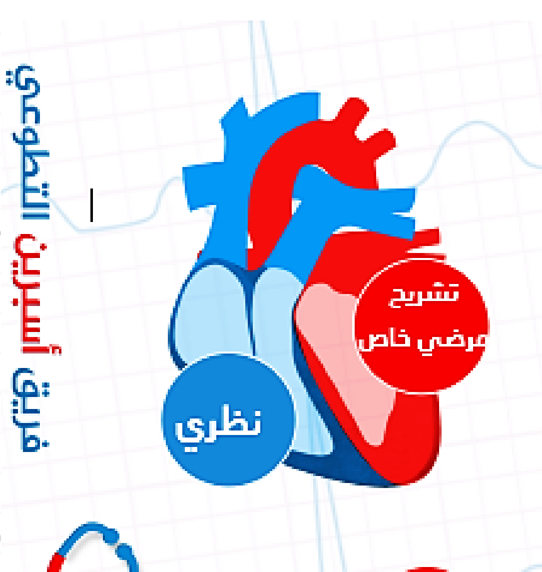
Microscopic (histologic) description:

- Periosteum appears as pink fibrous capsule, Cartilage resembles disorganized growth plate with ossification towards base. Medullary cavity merges with that of underlying bone.



انتهت المحاضرة :)

دون ملاحظاتك:



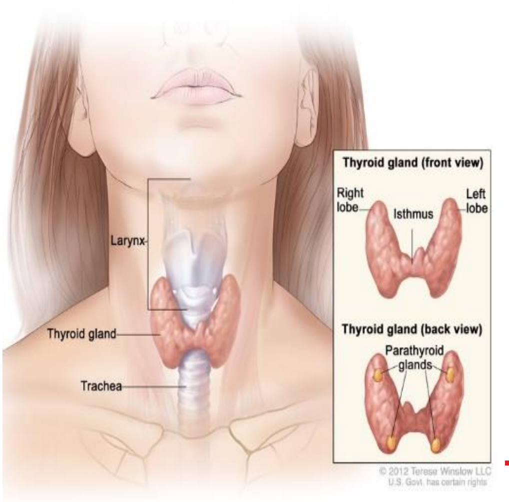


مدرس المادة : د. حمدو الإبراهيم

فهرس المحاضرة

الغدة الدرقية Thyroid

لمحة تشريحية



- الدرق هي غدة صماوية تتوضع أمام الرغامى تحت الغضروف الدرقي للحنجرة.
- تتألف من فصين متصلين ببرزخ (لها شكل الفراشة).
- تقيس حوالي 5سم عرضاً. تكون عادةً أكبر عند الإناث.
- تزن حوالي 25-20 غ.
- للوزن والحجم أهمية في تشخيص السلعة الدرقية (الضخامة الدرقية).
- آفاتها أشيع عند الإناث من الذكور F>M وخاصة عند <u>الإناث الشابات</u> وفي <u>أواسط العمر</u>.

فحص الغدة الدرقية

1. **الفحص السريري:** جس الدرق أثناء البلع والطبيب يقف خلف المريض غالباً.
2. **الفحص الشعاعي:** إيكو، مرنان، ومضان...
3. **الفحوص المصلية:** T3، T4، TSH، Ca، Calcitonin.
4. **الرشافة بالابرة الدقيقة FNA:**
   - بعد تحديد موقع العقدة بالجس، نقوم بإدخال الأبرة وأخذ رشافة خلوية تُمد على السلايد وتُرسل إلى المخبر.

Fine Needle Aspiration of Thyroid Nodules

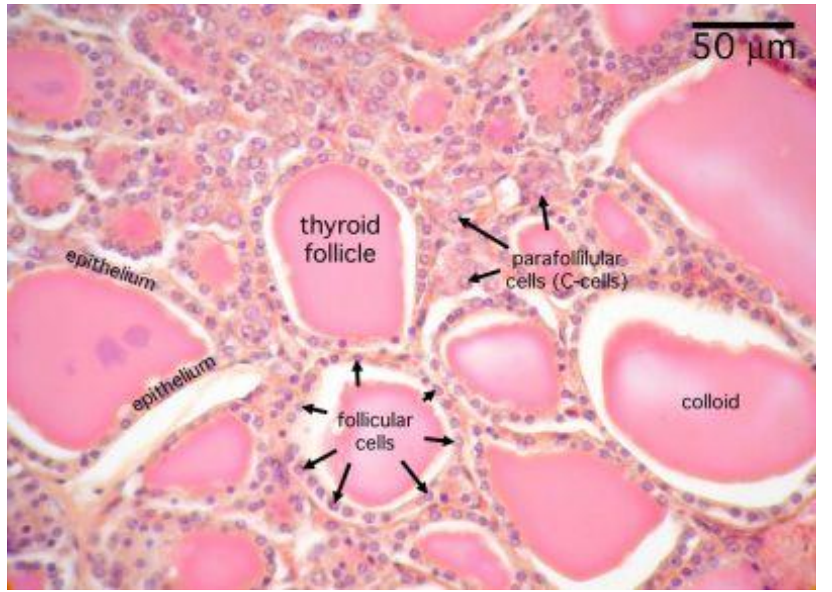
Hyoid bone
Thyroid cartilage
Cricoid cartilage
Right lobe
Isthmus
Tumors
Left lobe

5. **فحص العينات الجراحية:** عند الاستئصال الكلي أو الجزئي للدرق حسب الحالة.

لمحة نسيجية

يتألف الدرق من:

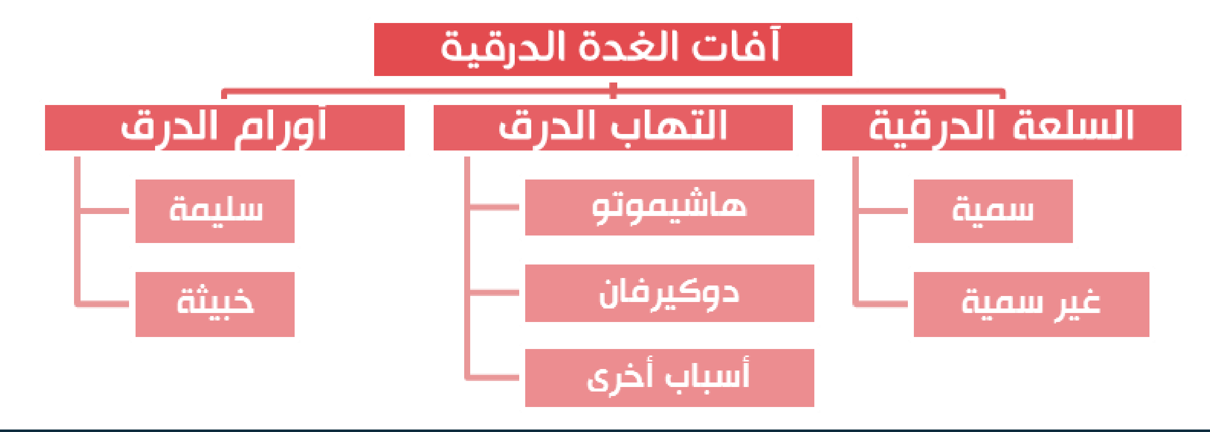
1) **جريبات درقية:**
   - تحاط هذه الجريبات بـ**خلايا جريبية مكعبة** مسؤولة عن تشكيل وإفراز T3وT4 بتحفيز من الـTSH المُفرز من النخامى.
   - كما تحتوي الجريبات على **الغراء درقي Colloid** هو عبارة عن بروتين الثيروغلوبين والهرمون الدرقي (T3وT4).

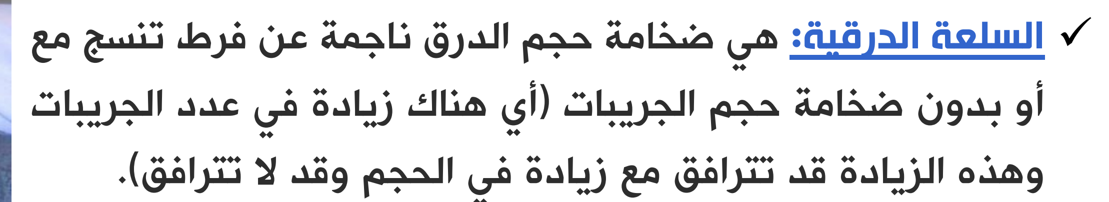


2) **الخلايا جانب الجريبات (خلايا C):**
   - مسؤولة عن تركيب الـCalcitonin والذي يعمل على خفض كالسيوم الدم من خلال دوره في ترسيب الكلس على العظم.

> تكون الخلايا الجريبية مسطحة في حالة الخمول، بينما تصبح مرتفعة (مكعبة) بحالة النشاط الطبيعي وتتضخم في حال فرط النشاط (أي اسطوانية).

سنتكلم الآن عن آفات الغدة الدرقية يمكن تصنيفها في ثلاث مجموعات





ضخامة درقية منتشرة

✓ السلعة الدرقية: هي ضخامة حجم الدرق ناجمة عن فرط تنسج مع أو بدون ضخامة حجم الجريبات (أي هناك زيادة في عدد الجريبات وهذه الزيادة قد تترافق مع زيادة في الحجم وقد لا تترافق).

✓ يمكن تصنيفها بطريقتين:

أولاً: من ناحية النشاط والإفراز للهرمونات الدرقية:

- سلعة سمية Toxic goiter: فيها زيادة إفراز هرمونات الدرق T3-T4 مثال: (داء غريف "وهو أهمها" -داء بلمر).
- سلعة لا سمية Nontoxic goiter: لا تؤدي الضخامة في هذه الحالة لزيادة في إفراز T3-T4 فتكون مستوياتها طبيعية أو ربما منخفضة.

ثانياً: من ناحية تجانس البنية (البرانشيم):

- سلعة منتشرة Diffuse goiter (أي حافظت على شكلها لكن زاد حجمها).
- سلعة عقيدية Adenomatous\Nodular goiter.

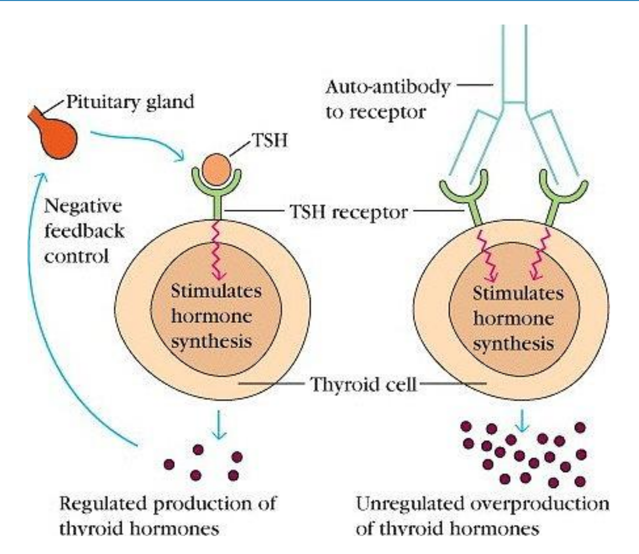


لا علاقة للبنية بالنشاط الإفرازي، فالسلعة المنشرة قد تكون سمية، وكذلك العقيدية لذلك نفحص كل من الصفتين على حدى.

سنتحدث الآن عن السلعة السمية وبشكل خاص عن داء غريف...

السلعة الدرقية السمية Toxic goiter

داء غريف Graves' disease:

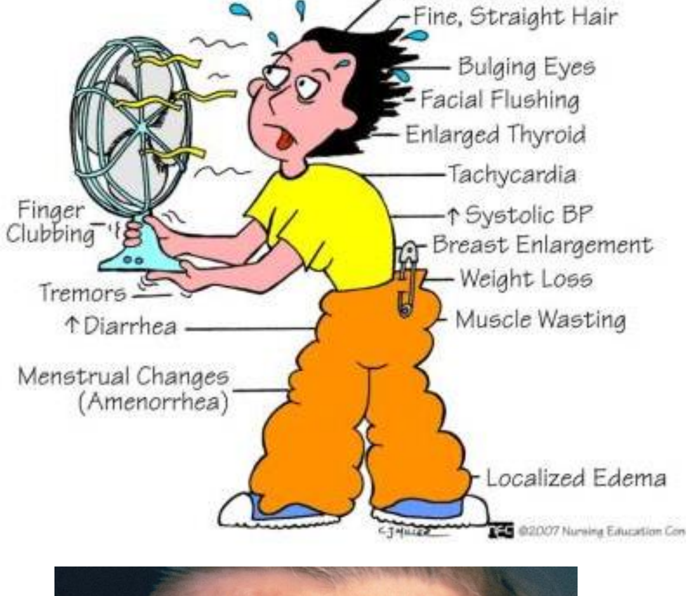


❄ تعريفه: هو مرض مناعي ذاتي تنتج فيه أضداد خاصة متعددة تجاه مستقبلات الـTSH محفزة لهذه المستقبلات (Thyroid-stimulating immunoglobulins)، مما يحفز تكاثر الخلايا الجريبية وفرط نشاطها (وبالتالي يكون الـ TSH منخفض وT4-T3 مرتفعان).

❄ يعد داء غريف أشيع سبب لفرط نشاط الدرق داخلي المنشأ (غير محرض بدواء).

❄ يصيب خاصةً الإناث الشابات خاصة بين عمر 20-40 سنة.

❄ تقدر نسبة الإناث للذكور (1:10).



أعراضه وعلاماته:

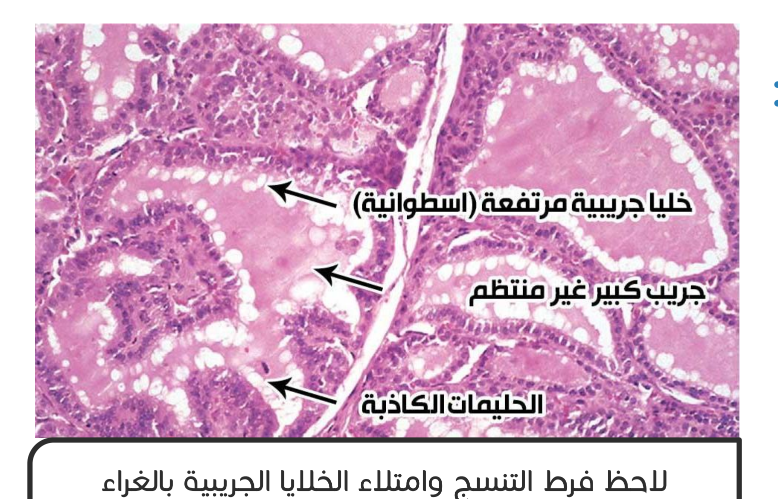
1. ضخامة درق منتشرة diffuse goiter (سلعة منتشرة).
2. زيادة T3 وT4 مع انخفاض TSH.
3. أعراض وعلامات انسمام درقي Thyrotoxicosis:
   a) أعراض قلبية (خفقان واعتلال عضلة قلبية).
   b) اعتلال عضلي.
   c) رجفة.
   d) نقص وزن.
4. اعتلال عيني مع جحوظ +اعتلال جلدي ووذمة أمام الظنبوب Pretibial Myxedema.



سبب الوذمة أمام الظنبوب و**الجحوظ** هو زيادة في توضع المادة خارج خلوية ECM (بسبب تحفيز مصورات الليف والخلايا اللالتهابية).

عيانياً: الدرق حمراء داكنة (لحم البقر).

العلامات النسيجية لفرط نشاط الدرق:



لاحظ فرط التنسج وامتلاء الخلايا الجريبية بالغراء الممتص

- فرط تنسج في الجريبات والخلايا الجريبية.
- جريبات كبيرة غير منتظمة.
- خلايا جريبية مرتفعة اسطوانية.
- زيادة فعالية امتصاص الغراء الدرقي (علامة ارتشاف الغراء الدرقي من قبل الخلية الجرابية) لتصنيع الهرمونات الدرقية.
- تشكل حليمات كاذبة.

قد يختلط المظهر النسيجي مع سرطانة الدرق، لكن يتم تمييزه أنه في حال داء غريف يكون هذا المظهر معمم على عكس السرطانة التي تكون مقتصرة على مكان معين.

وكملخص لداء غريف:

- The most common cause of endogenous hyperthyroidism.
- It is characterized by the triad of thyrotoxicosis, ophthalmopathy, and dermopathy.
- An autoimmune disorder.
- The thyroid in Graves' disease is characterized by diffuse hypertrophy and hyperplasia of follicles and lymphoid infiltrates; glycosaminoglycan deposition and lymphoid infiltrates are responsible for the ophthalmopathy and dermopathy.
- ↑ T3 and T4, ↓TSH.



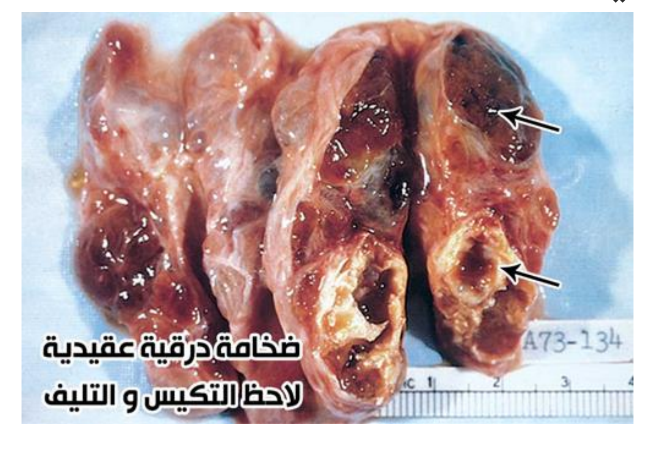
السلعة الدرقية غير السمية Nontoxic Goiter

- أكثر أمراض الدرق شيوعاً خاصة عند الإناث.
- تتميز بوجود ضخامة درقية دون ظهور أعراض كالتي سبق ذكرها بداء غريف.
- تنتج عن اضطراب صنع الهرمون الدرقي Dyshormonogenetic goiter أو نقص اليود مع ضخامة تعويضية.
- قد تكون:

a) مستوطنة Endemic لنقص اليود في بعض المناطق، ويتم تجنب ذلك بتناول الملح الميودن.

b) أو حالات متفرقة Sporadic ناتجة عن زيادة الحاجة في فترة البلوغ مثلاً.

- غالباً تترافق بارتفاع TSH لمحاولة الجسم التعويض عن نقص هرمون الدرق بتحفيز نمو الجريبات وزيادة إنتاجها.
- T3&T4 قد تكون طبيعية أو منخفضة قليلاً، وبالتالي تكون وظيفة الدرق طبيعية أو ناقصة.



ضخامة درقية عقيدية
لاحظ التكيس و التليف

- تطور السلعة غير السمية:

ضخامة درقية منتشرة في البدء (حافظت على شكل الفراشة).

تتحول إلى عقيدية نتيجة التليف والتبدلات التنكسية: وذمة، تكيس، نزف، تكلس، ترسب إبر كوليسترول وتبدلات التهابية.

- يمكن استئصال الغدة الدرقية بهذه الحالة في حال سببت مشاكل للمريضة (كضيق نفس - نزف وغيرها) ولكن بشكل جزئي للمحافظة على إفراز الهرمون الدرقي.
- في حالة السلعة الدرقية غير السمية نلاحظ وجود مناطق تغلب عليها الضخامة المنتشرة ومناطق تغلب عليها الضخامة العقيدية.
- علاج السلعة المستوطنة هو إعطاء اليود (كتناول الملح الميودن) ولكن إن وصلت الغدة إلى مرحلة التليف وتنكس والنزف لا يمكن العلاج إلا بالاستئصال الغير كامل للغدة.
- عدم وجود علامة ارتشاف الغراء الدرقي ووجود الخلايا الجرابية المسطحة دليل على أن الغدة الدرقية في حالة خمول او قصور.

بعد أن انتهينا من التحدث عن السلعة الدرقية، سنتحدث فيما يلي عن التهاب الدرق...

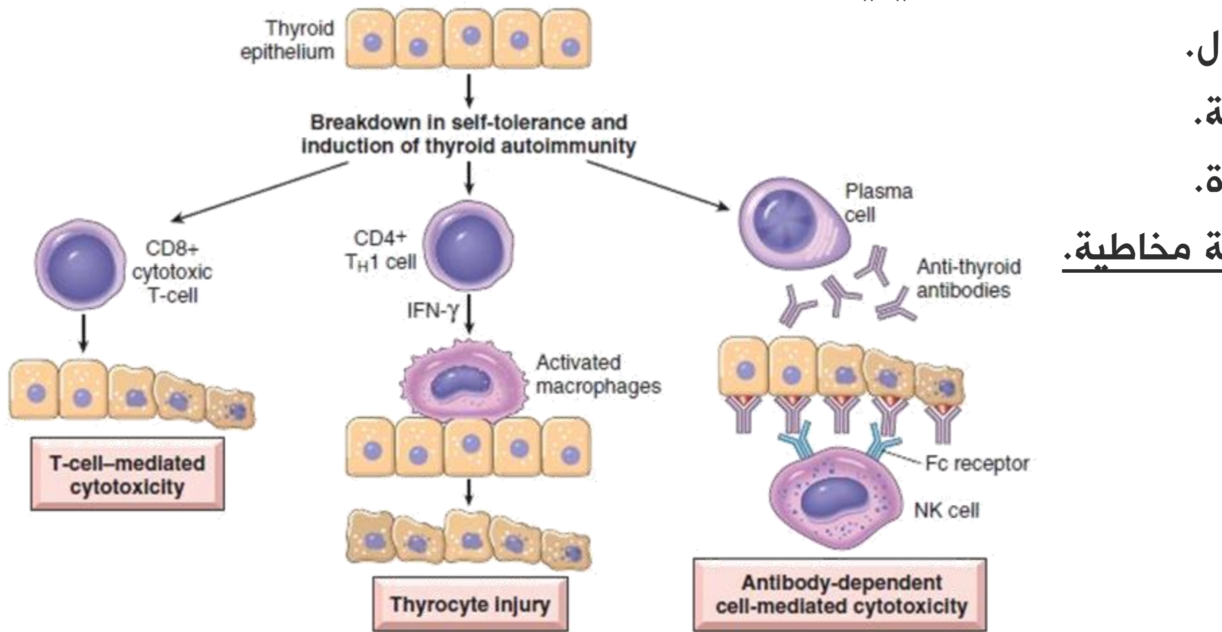
التهاب الدرق Thyroiditis

❶ داء هاشيموتو (Hashimoto Thyroiditis)
التهاب الدرق اللمفاوي مزمن Chronic lymphocytic thyroiditis

- من أهم أسباب قصور الدرق.
- النساء أكثر عرضة له من الرجال بنسبة 1:10-20 خاصة بعمر 45-65 سنة.
- هو التهاب مناعي ذاتي: تلعب اللمفاويات التائية T4 وT8 التي تهاجم الخلايا الجرابية، واللمفاويات البائية التي تفرز أضداد لمكونات الدرق خاصة anti TSH receptor antibodies والتي تؤدي إلى تثبيط الخلايا الجرابية.
- يتعلق المرض بوجود استعداد وراثي عائلي: حيث وجدت حالات عائلية تدل على خلفية جينية للمرض genetic background (HLA, DR3..)
- الآلية:
  a) تحرض خلايا T-cell CD8 الاستماتة الخلوية.
  b) خلايا TH1-cell CD4 ستحرض عملية البلعمة.
  c) الخلايا البلازمية ستفرز الأضداد المحطمة للخلايا الجرابية.

أهم أسباب قصور الدرق: داء هاشيموتو
أهم أسباب السلعة السمية: داء غريف

- ينجم عنه أعراض وعلامات سريرية لنقص نشاط الدرق:
  a. خمول.
  b. بدانة.
  c. بلادة.
  d. وذمة مخاطية.



الوذمة المخاطية في قصور الدرق Myxedema:



قصور الدرق سيؤدي إلى ظهور الوذمة المخاطية التي تتصف بـ:

1. سحنة بلهاء.
2. نقص في الذكاء.
3. بطء بالكلام والحركة.
4. غياب تعابير الوجه.

تكون الوذمة ناتجة عن تراكم عديدات السكاكر المخاطية mucopolysaccharides في النسيج تحت الجلد.

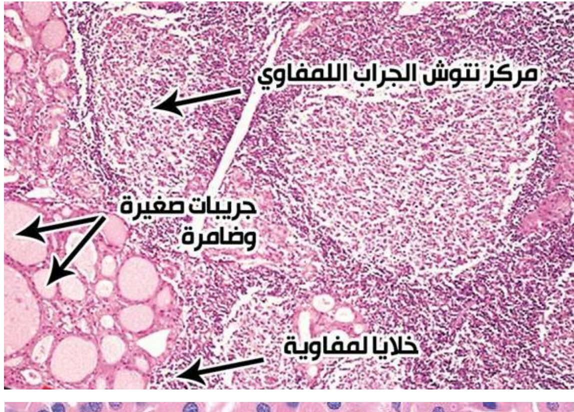
أرشيف: التهاب الدرق اللمفاوي المزمن سيؤدي إلى "قصور" درق نتيجة الالتهاب وتخرب الخلايا الوظيفية وتحطم البرانشيم، أما السلعة الدرقية غير السمية التي درسناها قبل قليل لن تؤدي إلى قصور إلا في الحالات النهائية التي وصلت للتنكس والتخرب..فلا التهاب فيها.

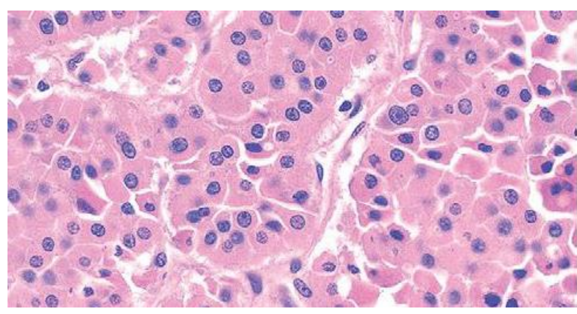
عيانياً:



نلاحظ ضخامة منتشرة في الغدة الدرقية (أي سلعة منتشرة) غالباً، وقد ترى أحياناً أشكال عقيدية، والبرنشيم يكون رمادي صدئي.

نسيجياً:





a) ارتشاح لمفاوي مع أجربة لمفاوية ذات مركز نتوش.

b) أجربة درقية صغيرة ضامرة.

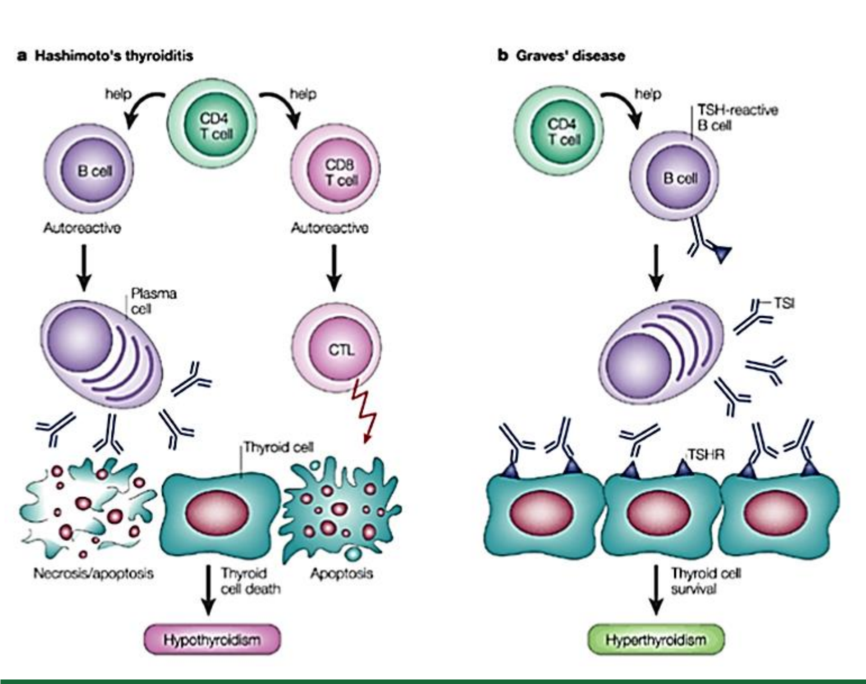
c) الخلايا الجريبية تصبح أكبر حجماً ذات هيولى ايوزينية غزيرة حبيبية تسمى Oxyphil Cells Hurthle Cells.

d) تزداد خطورة حدوث لمفوما لاهودجكن non-Hodgkin lymphoma.

Hurthle Cells: هي خلايا تحوي عدداً كبير من الميتوكوندريا المتبدلة في السيتوبلاسما. تسمى هذه الخلايا خارج الدرق oncocyte.

مقارنة بين داء هاشيموتو و داء غريف

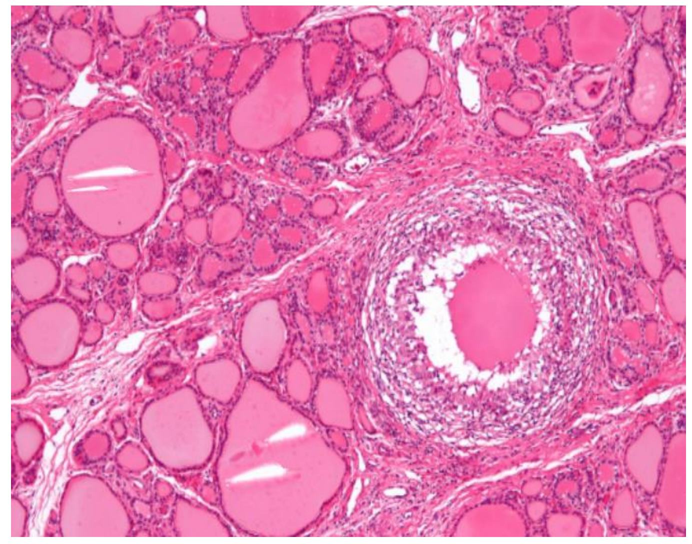
غريف	هاشيموتو
مرض مناعي ذاتي	مرض مناعي ذاتي
يتم إنتاج أضداد محفزة للخلايا الجرابية	يتم إنتاج أضداد محطمة للخلايا الجرابية
فرط درق	قصور درق



❷ التهاب الدرق الحبيبومي (داء دوكيرفان) تحت الحاد[1]

Granulomatous Thyroiditis (de Quervain thyroiditis)

- أشيع عند النساء أكثر من الرجال (كباقي أشكال التهاب الدرق). وهو أكثر شيوعاً في العمر بين 30-50 سنة.
- أشيع سبب لآلام الدرق، وهي نقطة مهمة في باثولوجيا الدرق.
- تالٍ لالتهاب طرق تنفسية علوية.
- ذو منشأ فيروسي.[2]
- التشخيص: عادة يكون التشخيص سريرياً ولا نلجأ للخزع، بالاعتماد على 3 نقاط هي: **البدء الحاد - الألم الشديد (ضخامة درق مؤلمة) - قصة التهاب طرق تنفسية علوية**
- يترافق مع حرارة 39-40، كما يترافق أحياناً مع فرط نشاط عابر (ارتفاع في T3 - T4 وانخفاض TSH).
- يتراجع خلال 6-8 أسابيع.



[1] لم تعد تسمية (تحت الحاد) معتمدة في هذا المرض لمنع الخلط مع التهاب الدرق اللمفاوي غير المؤلم تحت الحاد.

[2] للاطلاع: غالباً فيروسات الـ Coxsackie, mumps, adenoviruses.

نسيجياً:

✓ الخلايا اللمفاوية تهاجم الخلايا الجريبية الدرقية المصابة بالفيروسات ← تموت الخلايا الجريبية الدرقية وتمزق الجريبات الدرقية ← تسرب الغراء وتماسه مع البالعات ← ارتكاس حبيبومي تجاه الغراء الدرقي وتشكل رشاحة التهابية ← يتنهي الأمر بتليف بؤر الالتهاب.

ملاحظة: حدث الالتهاب الحبيبومي كرد فعل لترسب الغراء الدرقي من جوف الجريبات إلى لمسافة بين الخلوية وتماسه مع الخلايا المناعية. علماً أن الالتهابات الحبيبومية شائعة في غدد أخرى عند تسرب مفرزاتها كالثدي والخصية والبروستات.

❸ أسباب أخرى لالتهاب الدرق

1. التهاب الدرق اللمفاوي (غير المؤلم) تحت الحاد

Subacute Lymphocytic (Painless) Thyroiditis

- يحدث بآلية مناعية ذاتية.
- نشاهد فيه ضخامة درق + رشاحة لمفاوية دون خلايا هيرتل.
- يترافق مع: فرط نشاط عابر يتطور لنقص نشاط بعد سنوات.

2. التهاب الدرق اللمفاوي التالي للولادة Postpartum

يشبه السابق من ناحية الأعراض والتبدلات النسيجية

3. التهاب الدرق التالي للجس Palpation thyroiditis

الآلية: رض على الجريبات الدرقية ← تمزق الجريبات ← تسرب الغراء الدرقي ← حدوث **التهاب حبيبومي**. قد يحدث الرض بأصابع الفاحص إذا كان مبتدئاً (يعني أكيد مو نحنا :v).

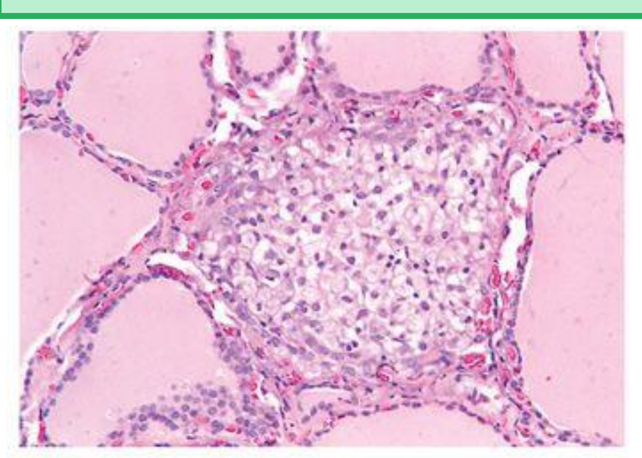
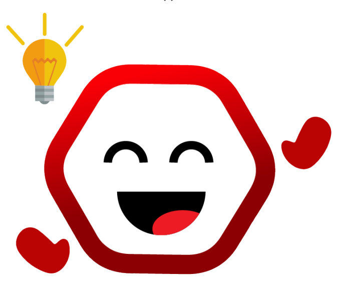
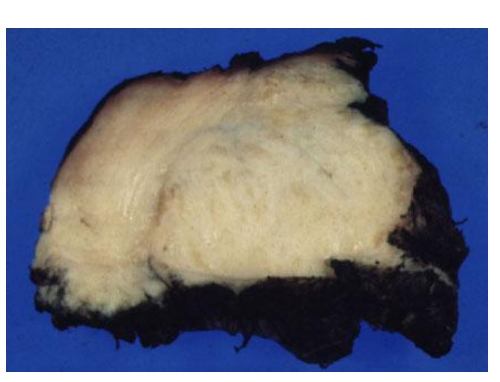
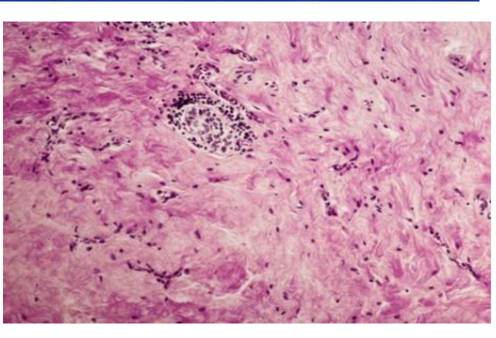


FIGURE 13.5 "Palpation thyroiditis" in a thyroid removed for papillary thyroid carcinoma. This form of thyroiditis is characterized by the presence of histiocytes and lymphocytes, is usually focal, and is associated with minor trauma to the gland.



4. داء ريدل Riedel thyroiditis:





- داء نادر.
- يعتبر داء ريدل من الآفات المليفة Fibromatosis:
  حيث يسبب كتلة درقية قاسية مرتشحة غير متجانسة ومسيطرة في أحد الفصين (تليف غير متناظر) تغزو البنى المجاورة.
- يمكن أن يسبب التصاق الدرق مع مجاوراته.
- مجهولة السبب مع احتمال وجود آلية مناعية ذاتية بسبب وجود أضداد للدرق في الدوران كما يعتقد أن للخلايا البلازمية المفرزة لـ IgG4 دوراً محتملاً به.
- يشتبه مع سرطانات الدرق المرتشحة، فيدخل في التشخيص التفريقي معها.

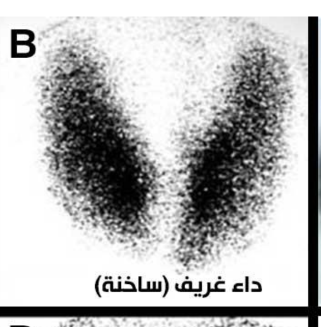
ننتقل الآن للحديث عن أورام الدرق

أورام الدرق Neoplasms of the Thyroid

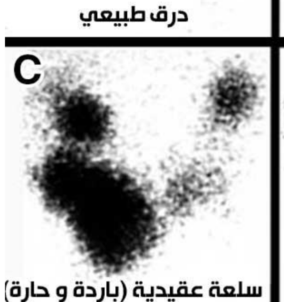
- **الصفات المرجحة لكون العقدة الدرقية ورمية** (سواء كانت سليمة أم خبيثة):
  a) عقدة **وحيدة**، قاسية.
  b) عقدة **باردة** (لا تثبت اليود المشع).
  c) **الذكور أكثر عرضة** من الإناث.
  d) غالباً **أعمار صغيرة** (صبي بعمر 15 سنة).
  e) غالباً تالية لقصة معالجة شعاعية سابقة.
- تدخل في التشخيص التفريقي مع العقد الدرقية غير الورمية (سلعة عقيدية).
- الأورام **الحميدة أكثر شيوعاً**.
- **نسبة الخباثة:** أقل من 1٪ عندما تكون العقدة وحيدة؛ وحوالي 20٪ في العقد الدرقية الباردة.

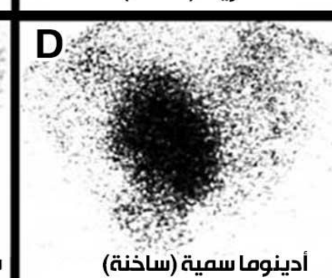
لذلك إذا لوحظ وجود عقدة باردة، يؤخذ منها خزعة وترسل إلى التشريح المرضي

فحص الغدة الدرقية باليود المشع









فحص الدرق باليود المشع

- بدايةً.. إذا كان لدينا عقدة تثبت اليود بشكل زائد نسميها حارة، وإذا لم تثبته نسميها باردة، أما الحالة السوية (التثبيت السوي) فتدعى دافئة:

☑ **الصورة A:**

الغدة الدرقية دافئة (سوية) وثبتت اليود المشع بشكل متجانس فهي سوية.

☑ **الصورة B:**

الغدة الدرقية حارة بشكل بتجانس، فالغدة كلها تفرط في تثبيت اليود. وهذا يدلنا على فرط نشاط درق (غريف).

☑ **الصورة C:**

نلاحظ جدرة عقيدية nodular goiter، إذ نجد عقيدات حارة وأخرى باردة.

☑ **الصورة D: (أرشيف)**

نلاحظ وجود ورم سليم مفرز لذلك قام بتثبيت اليود.

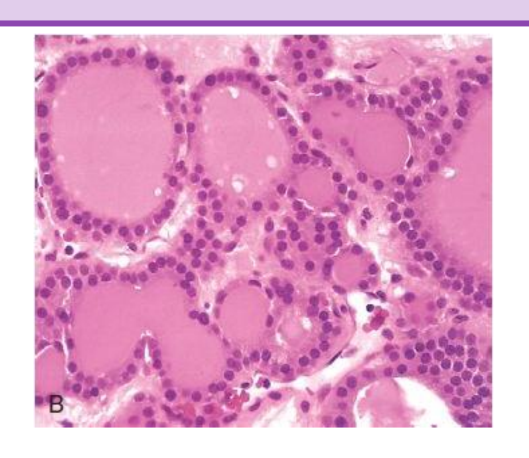
☑ **الصورة E:** نلاحظ عقيدة **وحيدة** و**باردة**؛ فهي عقيدة ورمية يجب فحصها (نسبة خباثة 20٪).

- مناطق التكلس والتليف تبديان في اختبار اليود المشع مناطق باردة، إذ لا تقومان بتثبيت اليود.

أولاً-الأورام الحميدة

الورم الغدي الجريبي الدرقي Follicular Adenoma:

- أهم وأكثر الأورام الحميدة شيوعاً.
- يكون على حساب الخلايا الجريبية الدرقية.
- تكون عقدة **غير** مؤلمة محددة بمحفظة واضحة.[3]



[3] هذه الصفة تميزها عن فرط التنسج العقيدي Nodular Hyperplasia.

- في التشخيص التفريقي يجب تمييزها عن العقد غير الورمية (سلعة عقيدية) وعن السرطانة الجريبية.
- هي عقدة غير وظيفية غالباً (عقدة باردة cold).
- عندما تبدي بالومضان علامات نشاط أي عندما تكون عقدة دافئة (سوية الإفراز) أو حارة (مفرطة الإفراز)، فتسمى الورم الغدي المفرز toxic adenoma المستقل عن تحريض TSH.[4]
- نسيجياً: للورم الغدي الجريبي عدة أشكال حسب حجم الجريبات مقارنة بالنسيج الدرقي المجاور (سوي الجريبات، صغير الجريبات، كبير الجريبات) أو وجود خلايا هيرتل Hurthle cells (يسمى الورم عندها بالورم الغدي الجريبي نمط خلايا هرتل).
- قد تشاهد تبدلات وذمية، تكيس، نزف، تليف، تكلس...

للاطلاع: تكتشف معظم الأورام الغدية الجريبية الحميدة صدفة عند الفحص السريري الروتيني عند مراجعة الطبيب لمرض آخر، أما إن كان هذا الورم الحميد كبيرا فمن الممكن أن يتظاهر بأعرض لها علاقة بالضغط على مجاورات الدرق (عسرة بلع).

10٪ من الأورام الغدية الجريبية الدرقية الحميدة تتطور لكارسينوما جريبية درقية.

ثانيا: سرطانات الدرق Thyroid Carcinomas

✓ غير شائعة في بعض البلدان مثل USA (1.5٪) وفي بلادنا تكون أكثر شيوعاً بقليل.

✓ غالباً تكوّن عقدة باردة.

✓ وجدت اضطرابات جينية في نسبة كبيرة منها وعلى عدة مستويات من نقل الإشارة.

✓ أنواعها:

1. السرطانة الحليمية (80-85٪).
2. السرطانة الجريبية (5-15٪).
3. السرطانة اللبية (5٪).
4. السرطانة اللامتمايزة (5٪).
5. خباثات أخرى نادرة: لمفوما (خاصة مع داء هاشيموتو)، ساركوما...

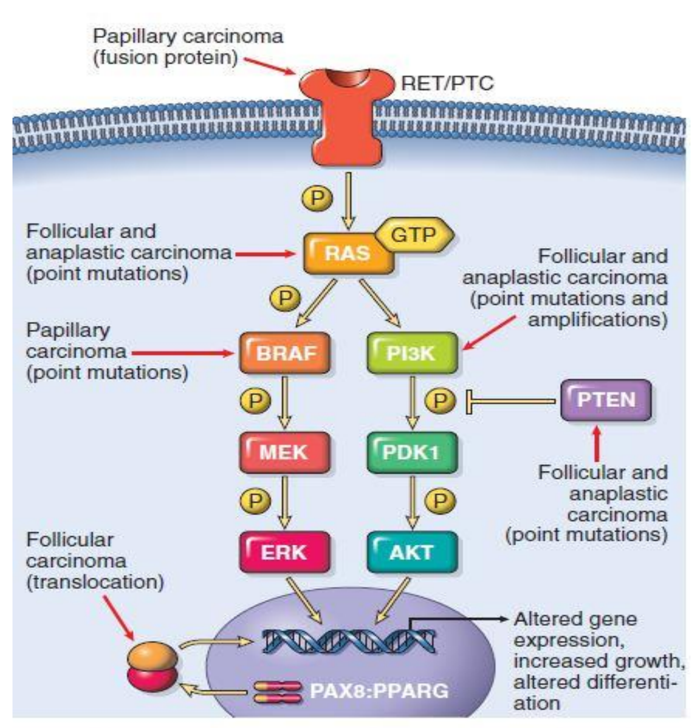


Figure 19-13 Genetic alterations in follicular cell–derived malignancies of the thyroid gland.

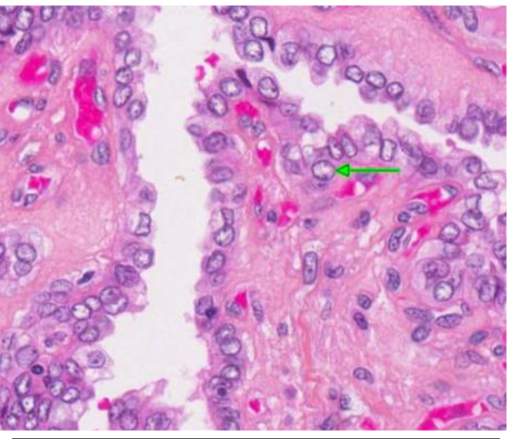
[4] الذي ينخفض بالتلقيم الراجع نتيجة زيادة إفراز الورم ل t3&t4.

1 السرطانة الحليمية Papillary carcinoma:

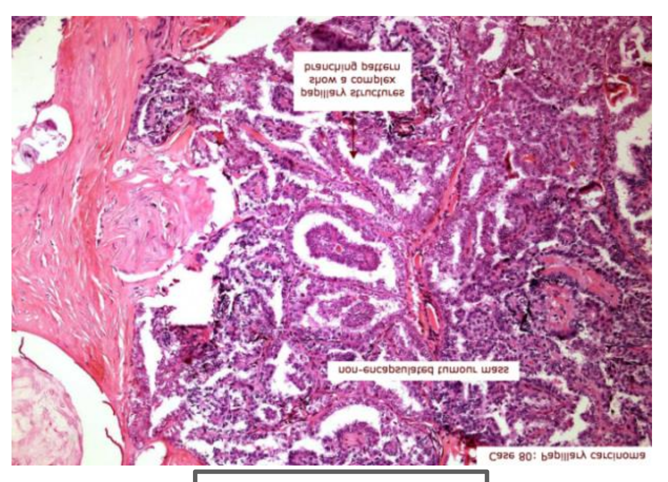
- أكثر سرطانات الدرق شيوعاً (80-85٪)، تشاهد في كافة الأعمار.
- التعرض للإشعاعات المؤينة هو عامل اختطار (مساعد).
- ذات بؤرة وحيدة أو متعددة البؤر (تعالج باستئصال كامل الدرق غالباً).
- النقائل للعقد اللمفاوية الرقبية قد تكشف الآفة، أي أن الورم قد يكتشف للمرة الأولى بسبب ضخامات العقد اللمفية التي يثبت تحريها وجود نقائل حليمية.
- الإنذار جيد جداً قبل حدوث نقائل **جهازية** (خاصة رئوية). (معنى القول أن وجود نقائل معزولة **للعقد اللمفية** الرقبية لا يجعل الإنذار أكثر سوءاً بسبب الوقت الطويل الذي تمكثه النقائل في العقد).
- البقيا: 85٪ لـ 10 سنوات (أي 85٪ من المصابين يبقون على قيد الحياة بعد 10سنوات).
- عيانياً: عقدة محددة أو مرتشحة، وتكون المحددة منها ذات إنذار أفضل.
- نسيجياً:
  - ⇦ بنية حليمية أو جريبية مع أو بدون تليف وتكلسات رملية Psammomas.
  - ⇦ التشخيص أساسه **مظهر النوى المتزاحمة الفارغة** "اليتيمة آني" أو "الزجاج المغشى" "Orphan Annie" or "ground-glass nuclei".

تبين الصور التالية سرطانة حليمية فيها حليمات ذات محاور ضامة محاطة بخلايا اسطوانية الشكل ذات نوى متراكبة متزاحمة فارغة من الداخل نتيجة اندخال السيتوبلاسما فيها مشكلة ما يسمى بمظهر الزجاج المغشى أو عيون اليتيمة آني (orphan annie)



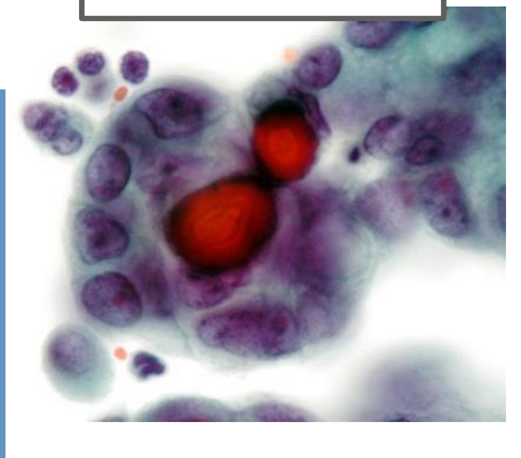


لاحظ النواة الفارغة من الداخل عند السهم.



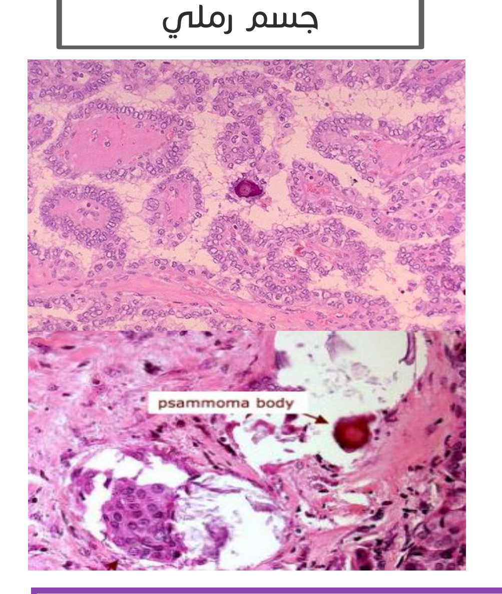
لاحظ الحليمات

جسم رملي بال FNA

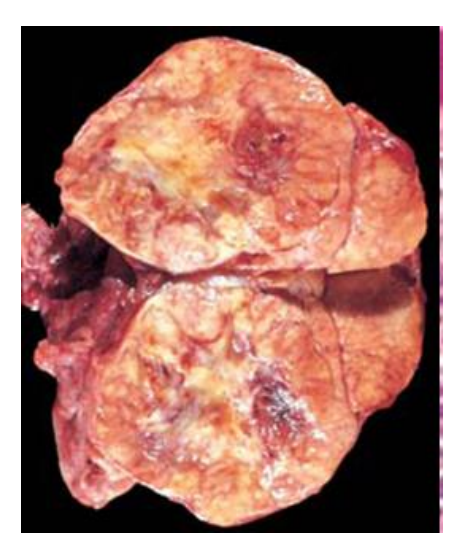




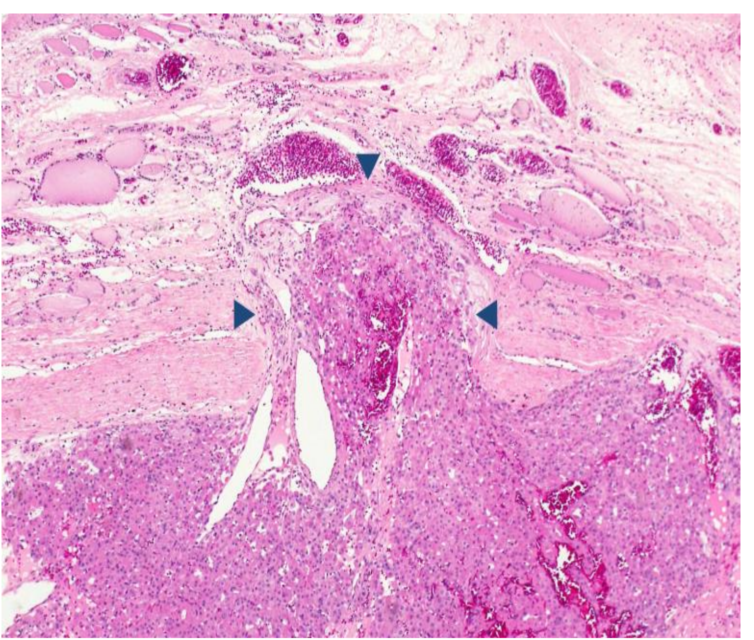
جسم رملي



2 السرطانة الجريبية Follicular carcinoma:



- 5-15٪ من سرطانات الدرق.
- تزداد في مناطق نقص اليود.
- تشاهد لدى الكهول في أواسط العمر.
- تشكل كتلة محددة أو مرتشحة في النسيج الدرقي.
- تدخل بالتشخيص التفريقي عن **الورم الغدي الجريبي follicular adenoma**.
- نقائل بالطريق الدموي إلى الرئة والعظام والكبد.
- نسيجياً: يتألف من جريبات درقية قد يشابه الورم الغدي الجريبي+ بؤر غزو للمحفظة أو غزو وعائي.
- نجد صعوبة تشخيص الخباثة بالفحص الخلوي للرشافة بالإبرة لأن الخلايا بحد ذاتها لا تكون شاذة (أي لا تكون كشمية).



أي عند الفحص بال FNA لا يظهر لدي إلا تنشؤ جريبي Follicular neoplasm ، فلا يمكن التمييز بين السلامة والخباثة إلا باللجوء للتشريح المرضي ورؤية غزو المحفظة أو الأوعية.



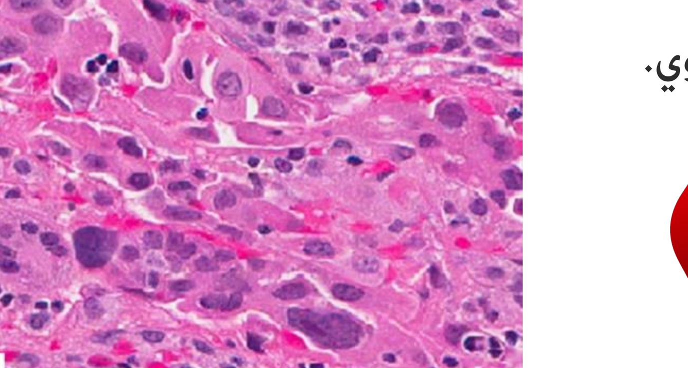
للاطلاع: غزو المحفظة في السرطانة الجريبية:
إن تحري سلامة المحفظة أساسي في تفريق الورم الجريبي الحميد عن الورم الجريبي الخبيث (الكارسينوما)
A: في الورم الجريبي الحميد نلاحظ محفظة سليمة وإن كانت رقيقة بعض الشيء، الأهم ألا نرى غزو للمحفظة.
B: في الورم الجريبي الخبيث (الكارسينوما) يظهر المقطع النسيجي غزواً للمحفظة

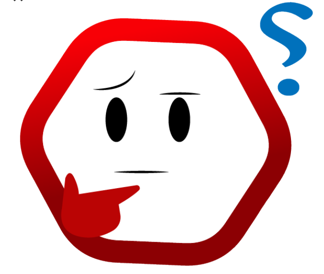
3 السرطانة اللبية Medullary Carcinoma:

- قليلة الحدوث نسبتها 5٪ من سرطانات الدرق.
- هي سرطانة غدية صماوية عصبية Neuroendocrine neoplasm.
- تكون على حساب الخلايا جانب الجريبات Parafollicular C Cells.
- تفرز الكالسيتونين Calcitonin وقد تفرز هرمونات أخرى من عديدات الببتيد (VIP، Serotonin، Somatostatin).
- يسبب نقص كلس الدم والإسهال.
- تظهر بحالات متفرقة عادة، ولكن تكون الحالات عائلية في 20٪ من الحالات فتكون: الأعمار أصغر، وضمن متلازمة MEN (Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome).
- عيانياً: عقدة وحيدة أو عقد متعددة.
- نسيجياً: خلايا مضلعة أو مغزلية مع ترسب مادة نشوانية (بسبب توضع جزيئات الكالسيتونين المتبدلة بين الخلايا الورمية) والتي تظهر بلون أيوزنيني.

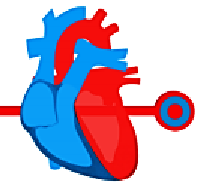
الإنذار: أسوأ في حال MEN.

- تعطي نقائل نقائل بالطريق الدموي.

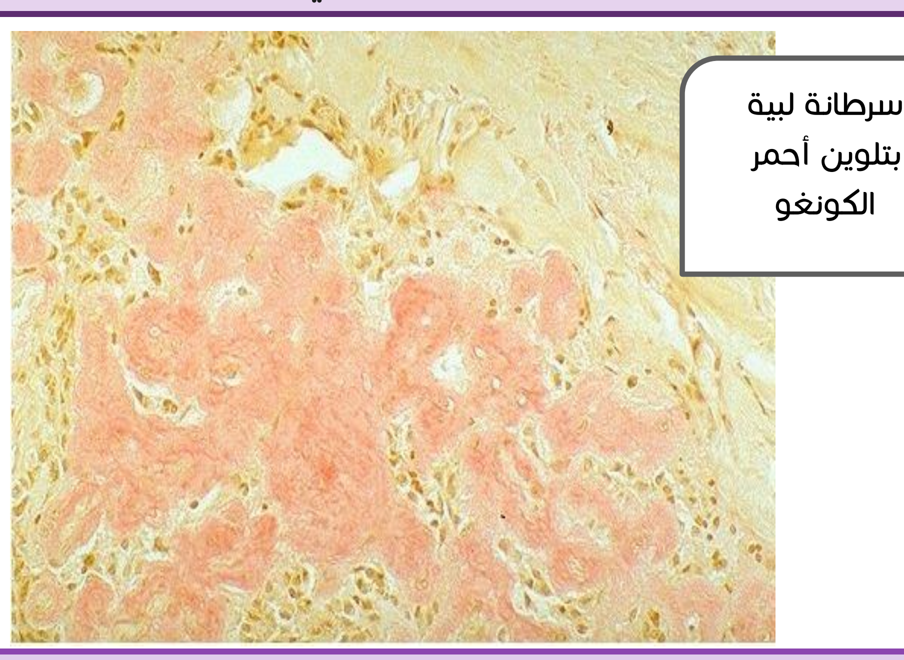

(d)







- **تذكر:** من الممكن أن تشخص المادة النشوانية باستخدام التلوين الخاص (أحمر الكونغو) الذي يمنحها اللون البرتقالي، أو باستخدام النور المستقطب الذي يعطيها لون أصفر مخضر، أما الخلايا الورمية فهي تظهر بالتلوين المناعي بلون بني أو أحمر.
- في حال مشاهدة السرطانة اللبية يكون من الضرورة القيام بفحص جهازي وخاصة تحري باقي الغدد الصم لدى المريض بالإافة لتحري MEN لدى أفراد العائلة.



سرطانة لبية بتلوين أحمر الكونغو

4 السرطانة الكشمية/ اللامتمايزة Anaplastic/Undifferentiated Carcinoma:

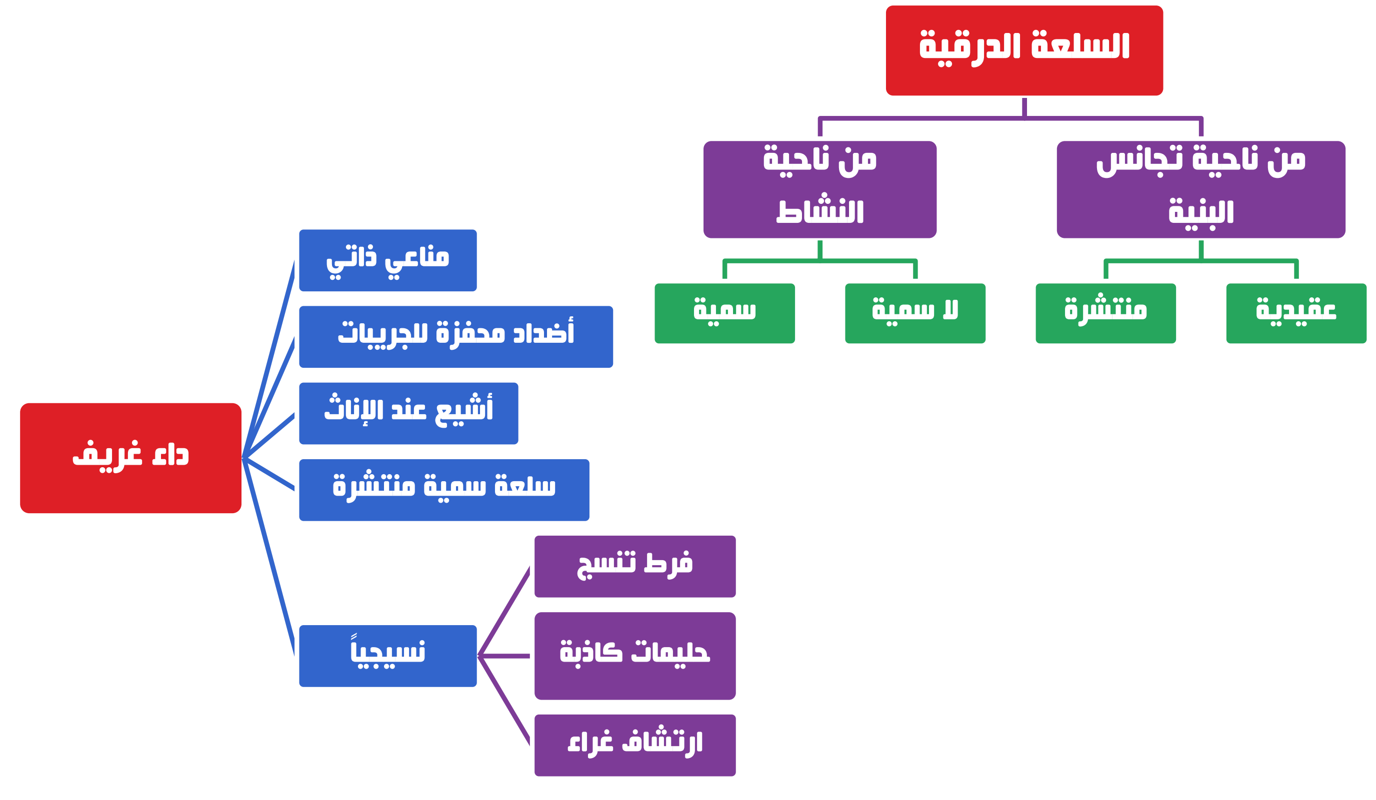
- **قليلة الحدوث <5٪**
- **شديدة الخباثة، سريعة النمو.**
- **<u>نسيجياً:</u> خلايا شاذة + انقسامات.**
- **لها ارتشاح شديد للمجاورات مع تكلس، تميل بشدة لإعطاء نقائل.**
- **وفاة سريعة (خلال عام).**



قد ينمو الورم لحد يجعله يضغط الأعضاء المجاورة كما في الصورة جانباً: لاحظ انزياح المريء والرغامى

مراجعة للتنشؤات الدرقية

الداء	نسيجياً	عيانياً	سريرياً	إحصائياً
الكارسينوما الكشمية	خلايا شاذة غير متشابهة + ارتشاح شديد ونقائل	-	شديد الخباثة وفاة سريعة	قليلة الحدوث
الكارسينوما اللبية	خلايا مضلعة أو مغزلية + ترسب مادة نشوانية ورم صماوي عصبي على حساب C cells	عقدة وحيدة أو متعددة	تفرز كاسيتونين ← نقص كلس + إسهالات نقائل بالطريق الدموي	قد تكون ضمن متلازمة MEN العائلية
الكارسينوما الجريبية	بؤر غزو للمحفظة لا يمكن التشخيص بالـ FNA	-	نقائل بالدم إلى الكبد والعظم والرئة	مناطق نقص اليود كهول أواسط العمر
الكارسينوما الحليمية	نوى متزاحمة فارغة (زجاج مغشى - عيون اليتيم) بنية حليمية أو جريبية +\- تكلسات رملية	عقدة محددة أو مرتشحة	نقائل للعقد الرقبية لا تسيء للإنذار النقائل الجهازية إنذارها سيء	أكثر سرطانات الدرق شيوعاً البقيا 85٪ لـ 10 سنوات
الورم الغدي الجريبي الدرقي الحميد	عقدة محاااااطة بمحفظة لها عدة أنماط ومنها من يحوي خلايا هيرتل	عقدة غير مؤلمة	-	أكثر أورام الدرق الحميدة شيوعاً.



التهاب الدرق

- **لمفاوي مزمن لهاشيموتو**
  - مناعي ذاتي
  - سلعة منتشرة
  - نسيجياً
    - أجربة ضامرة
    - خلايا هيرثل
    - خلايا متعددة النوى
  - أضداد محطمة للخلايا الجريبية
- **حبيبومي**
  - منشأ فيروسي
  - نسيجياً
    - خلايا متعددة النوى
    - تمزق جريبات
    - رشاحة التهابية
    - ارتكاس حبيبومي ينتهي بتليف
  - مع فرط نشاط خفيف
  - أم بالرقبة + حرارة
- **لمفاوي غير مؤلم**
  - مناعي ذاتي.
  - نسيجيا
    - رشاحة لمفاوية
    - دون خلايا هيرتل
- **لمفاوي تالي للولادة**
  - يشبه اللمفاوي غير المؤلم
- **التالي للجس**
  - حبيبومي بعد تمزق الجريب
- **ريدل**
  - يشتبه بسرطانات الدرق
  - داء مليف
  - كتلة درقية

إضافات من الدكتور

الخزعة بالإبرة والبزل بالإبرة الرفيعة *Needlebiopsy and fine-needle aspiration*

الخزعة بالإبرة هو إجراء استقصائي يجرى من أجل الحصول على عينة نسيجية مخروطية للدراسة التشخيصية، تكون الإبرة المستخدمة فيها أثخن وأكبر من تلك المستخدمة في البزل، بشكل عام هي قليلة الشيوع وأكثر ما تكون فائدة في أمراض الدرق الشاملة مثل التهاب الدرق لهاشيموتو، وكذلك لإثبات تنشؤ خبيث متقدم، معظم المؤلفين يعارضون استعمال هذه الطريقة في تقييم العقدة الدرقية الوحيدة وذلك للأسباب التالية:

1. النسيج الدرقي المنتبذ الناجم عن شذوذ أثناء التكون الجنيني مثل الكيسة الدرقية اللسانية والدرق اللساني.
2. تواجد النسيج الدرقي المفرط التنسج خارج الغدة الدرقية كما في داء غريف.
3. الانزراع الميكانيكي النسيج الدرقي في العنق بعد الجراحة أو بعض الرضوض.
4. العقيدة الدرقية المعزولة *Sequestered thyroid nodule*:

تدعى هذه الظاهرة بالعقدة الإضافية *parasitic or accessory nodule* وهي عبارة عن تواجد عقيدة درقية متوضعة محيطياً واتصالها مع الغدة الرئيسية إما أن يكون غائباً أو مقطوعاً من قبل الجراح، غالباً ما تعبر هذه العقيدة عن فرط تنسج عقيدي أو التهاب الدرق لهاشيموتو عقيدي أكثر من كونها غدوم.

الصفات النووية للسرطانة الحليمية

- **مظهر الزجاج المطحون في الأنوية (*Ground Glass Nuclei "Optically Clear"*):**

تكون الأنوية مختلفة في الحجم ومتراكبة، النويات غير مدركة غالباً أو تكون مدفوعة إلى الغشاء النووي الذي يكون سميكاً، يظهر هذا التغير في مقاطع البارافين ومهما كان المثبت وتكون أقل وضوحاً أو غائبة تماماً في المقاطع المجمدة أو في المادة الخلوية، سبب ظاهرة الزجاج المطحون غير معروفة.

- **المشتملات النووية الكاذبة (*Nuclear Pseudoinclusions*):**

سببها انغمادات من الهيولى إلى داخل النواة وهي تكون حامضية بقوة وذات محيط حاد، وبالخلاف مع صفة الزجاج المطحون فإن هذه الصفة تشاهد جيداً في المقاطع المجمدة وفي المادة الخلوية.

- **الأثلام النووية (*nuclear Grooves*):**

تميل لأن تشاهد في الأنوية البيضوية أو المغزلية وتمثل طيات من الغشاء النووي المتموج وهذه الصفة تشاهد في كل أنواع العينات.

- **الخيطات النووية المجهرية (*Nuclear microfilaments*):**

تكون الأنوية صافية ونظيفة أو الأنوية المغسولة من الكروماتين تماماً بسبب تراكم *Threadlike fibrils* وهذه الصفة تشاهد في حالات قليلة.

أما بالنسبة للعينات الخلوية والتي تقسم إلى:

:F.N.A

(البزل بالإبرة الرفيعة الذي يتم اجراؤه في قسم الجراحة بشكل أساسي)، حيث ترد المادة المبذولة جاهزة على سلايدات مثبتة بالكحول بحيث يتم صياغتها بثلاث تقنيات:

a. صبغة البابا نيكولا.
b. صبغة غيمزا.
c. صبغة الهيماتوكسيلين الايوزين.

مجموع حالات العينات الخلوية المدروسة في قسم التشريح المرضي سيتم متابعتها من خلال متابعة الاستقصاءات الجراحية أو تبقى العينة خلوية بدون أي متابعة بسبب الاكتفاء بالتشخيص الخلوي أو لسبب عدم رغبة المريضة بالتدخل الجراحي.

:F.N.NA

هناك نوع ثاني من العينات الخلوية التي يحصل عليها بالإبرة **بدون تطبيق ضغط سلبي** وهي (*Fine-Needle-Non Aspiration*)، تتم بإدخال ابرة رفيعة في العقدة المراد بزلها التي تكون مثبتة باليد الأخرى ويتم تحريك الابرة ضمن العقدة حتى تظهر الرشافة في *Hub*. من ميزات هذه الطريقة أنها ذات رض أصغري على النسيج الدرقي وتكون ملوثة بالدم بشكل أقل من الطريقة التقليدية.

مبادئ الدراسة الخلوية

يتم تصنيف نتائج الدراسة الخلوية بالبزل بالإبرة الرفيعة إلى أربع فئات:

- *Benign (negative)*: تشكل نسبة *70%* من الحالات (الآفات الغير ورمية والآفات الورمية السليمة).

- *:Suspicious* تشكل نسبة الحالات المشككة بالخباثة 20%.
- *:Malignant (positive)* تشكل 1_10% (معدل 5%).
- *:Unsatisfactory (nondiagnostic)* تكون العينة كافية للتشخيص عندما تتضمن ستة تجمعات خلوية كل واحد من هذه التجمعات يجب أن يحتوي على عشرة خلايا ما عدا ذلك تعتبر العينات غير كافية للتشخيص وتشكل نسبة 2_20% أي بمعدل 15%.

يوجد نسبة من الأخطاء التشخيصية الخلوية وهذه تقسم إلى:

☒ **النتائج السلبية الكاذبة:** هي نسبة مئوية من المرضى الذين يشخص لهم آفات سليمة (خلويا) فيما بعد يثبت عندهم آفات خبيثة نسيجياً نسبة 1٫5-11٫5% أي بمعدل 5%.

☒ **النتائج الإيجابية الكاذبة:** هي النسبة المئوية من مجموع المرضى الذين شخص عندهم آفات خبيثة (خلويا) فيما بعد يثبت عندهم آفات سليمة نسيجياً وتشكل نسبة 0-8% أي بمعدل 3%.

ملاحظات

في فحص الغدة الدرقية:

- يكون جس الدرق جس بسيط لكي لا يتحرض إلتهاب بالجس العميق القوي.
- الفحص الاهم للغدة الدرقية هو بزل FNA في جسم الغدة الدرقية.
- يختلف فرط نشاط الدرق عن الانسمام بأن الانسمام تكون أعراضه شديدة جداً (حجوظ واضح في العينين-جلد رطب-تسرع قلب قد يصل لأكثر من 400) ويختلف الانسمام عن العاصفة الدرقية التي قد تودي بالحياة.
- النسيج الدرقي المنتبذ: هو مشاهدة نسيج الدرق الطبيعي خارج الغدة الدرقية (مثلاً وجود هذا النسيج في التيموس أو المبيض).
- **ملاحظة مهمة جداً:** لاعلاقة للنشاط الإفرازي بالسلعة المنتشرة والعقيدية (لا يوجد قانون يحدد أيها قد يكون نشيط أي لا يوجد ترابط بين الشكل والوظيفة حكماً).
- **ملاحظة مهمة:** إذا كانت أعراض فرط نشاط الدرق تسرع القلب وفرط التعرق وفقدان وزن وجحوظ عينين ووذمة أمام الظنبوب وبالإيكو وجدنا ضخامة منتشرة كلها تشير إلى غريف، في التحاليل المصلية وجدنا T4, T3 مرتفعة وTSH طبيعية فحكماً نتيجة المخبر خطأ.
- في أي مرض صماوي وخاصة الدرق تكون نسبة إصابة الأناث أكبر من الذكور (1/10).

- أهم المميزات مجهريا في فرط نشاط الدرق (مهمة بالعملي):
  - *Hyperplasia*.
  - *Hypertrophy*.
- أحيانا الجريبات تشكل حليمات في فرط النشاط لذلك يجب التفريق بين الحليمة الغازية الكاذبة التي لا تمتلك لب ليفي وعائي، بينما الحليمات الحقيقية في السرطانة تمتلك لب ليفي وعائي.
- أهم مايميز داء ريديل تكون الدرق بالجس قاسية كالحجر *Hard as stone* نتيجة التليف الكامل وتثبت الدرق بالنسيج المجاور (لا داعي للرفق اثناء الفحص)، #هالم قد يختلط مع الخباثة.
- العقدة الباردة الوحيدة تكون غير قابضة أو مثبتة نسبة خطورة الخباثة تكون 20%.
- في السرطانة الحليمية تكون نقائلها للعقد تفيد في العلاج حيث نقوم بتجريف العقد بينما السرطانة الجريبية تكون نقائلها للدم لايفيد تجريف العقد في علاجه.
- السرطانة الجريبية هي سرطانة متعلقة بليود حيث تزيد نسبة الإصابة بها مع انخفاض اليود.
- في الغدوم حكماً تكون هناك محفظة تامة تحيط بالعقدة التي تتكون من جريبات صغيرة (مهمة للعملي).
- **القانون المطلق** في التفريق بين السرطان الجريبي والغدوم هو اختراق الورم وخروجه من المحفظة.
- الـ *FNA* لايفرق بين السرطانة الجريبية والغدوم الجريبي لكنه مفيد جداً في السرطانة الحليمة.
- الإيكو يكشف العقد بحجم 2-3مل.
- الإيكو يفرق إذا كانت الآفة صلدة أو كيسية أو مختلطة.

انتهت المحاضرة :)

دون ملاحظاتك:

....

....

....

....

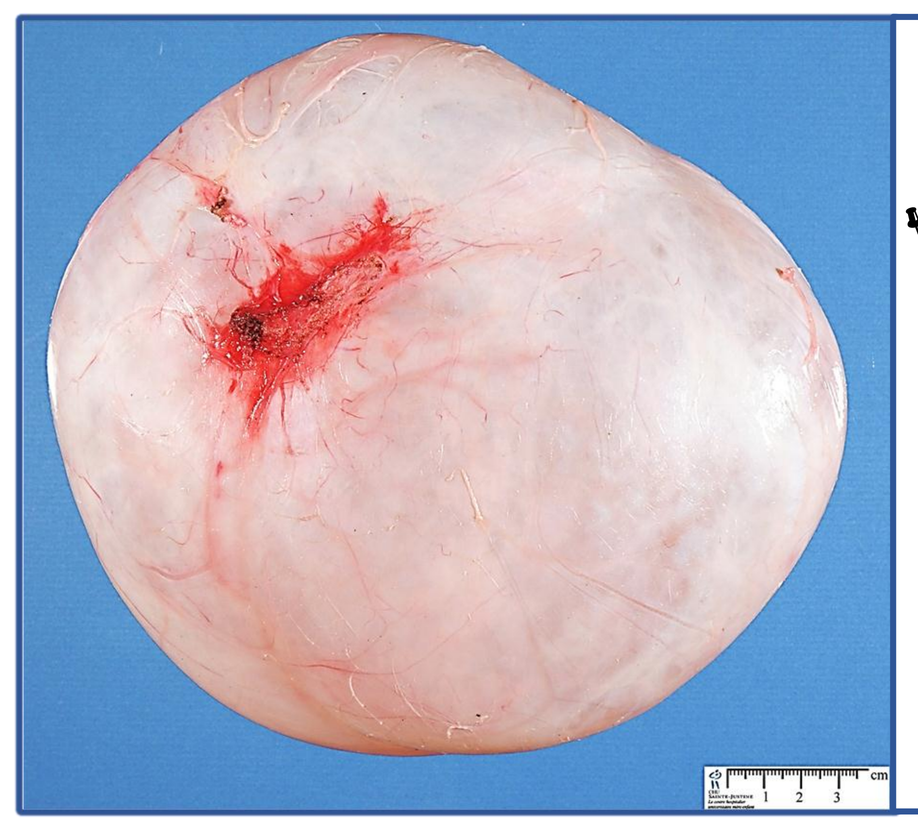
....





نكمل معكم زملائنا بمادة التشريح المرضي الخاص وبالمحاضرة الأخيرة إن شاء الله ... ولاتنسوا هالمحاضرة مطلوبة للنظري وللعملي ☺.

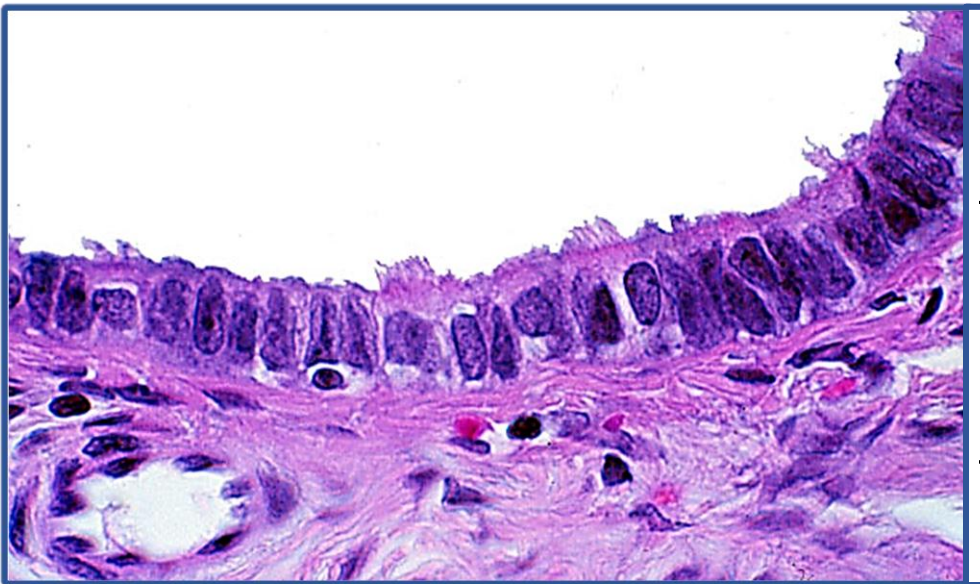
1. Ovarian serous cystadenoma



Gross:

Serous Cystadenoma

- Smooth glistening cyst wall, unilocular cavity with clear fluid.



Microscopic description:

Serous Cystadenoma

- Single layer of tall, columnar, ciliated cells resembling normal tubal epithelium.
- Stroma contains spindly fibroblasts.

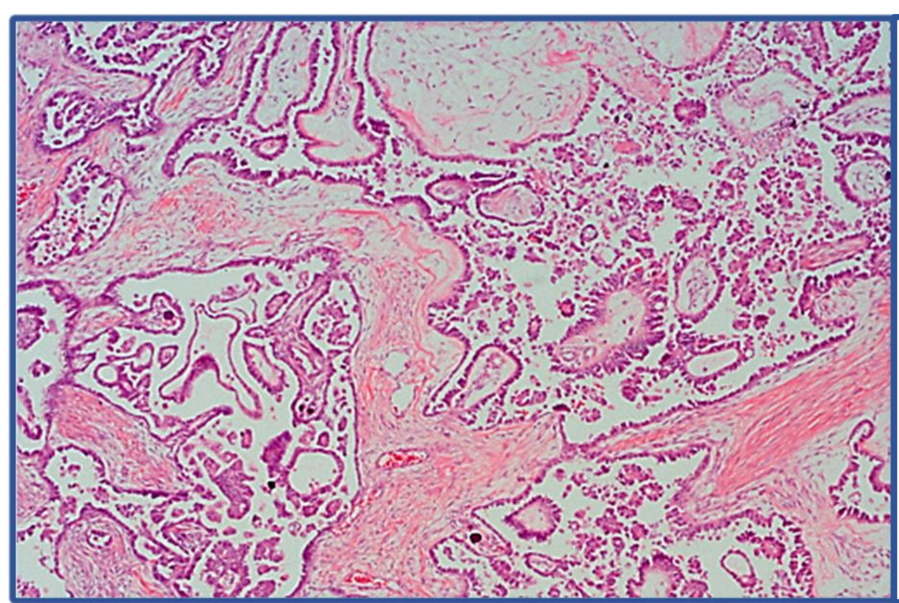
2. Papillary Serous Cystadenocarcinoma



Gross:

- Many papillations on the inner surface.

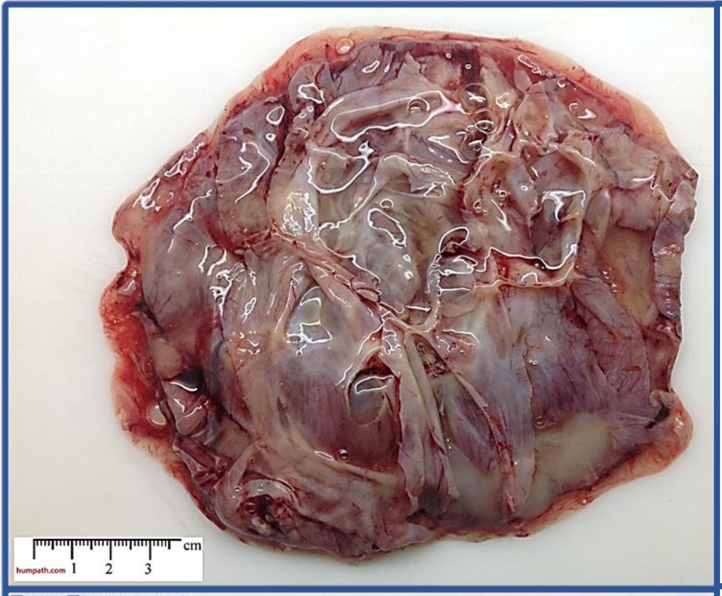
دوّن ملاحظاتك ☺ ☝



Microscopic description:

- Irregular glands, cribriform glands, cysts, nests.

3. Ovarian Mucinous Cystadenoma



Gross:

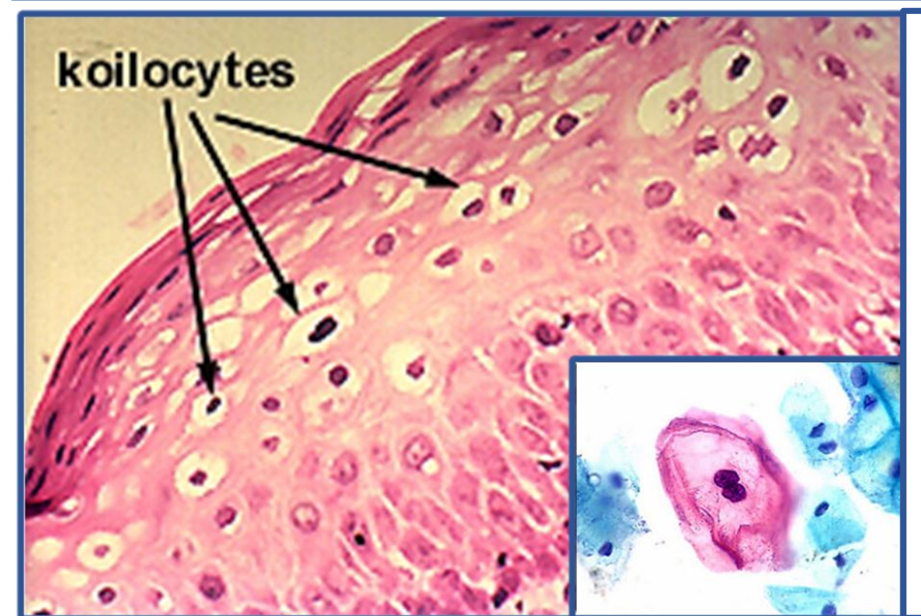
- Multilocular Cyst With Viscous Fluid.



Microscopic description:

- Single layer of tall, columnar, mucinous cells resembling normal cervical epithelium.
- Stroma contains spindly fibroblasts.

4. HPV Infection

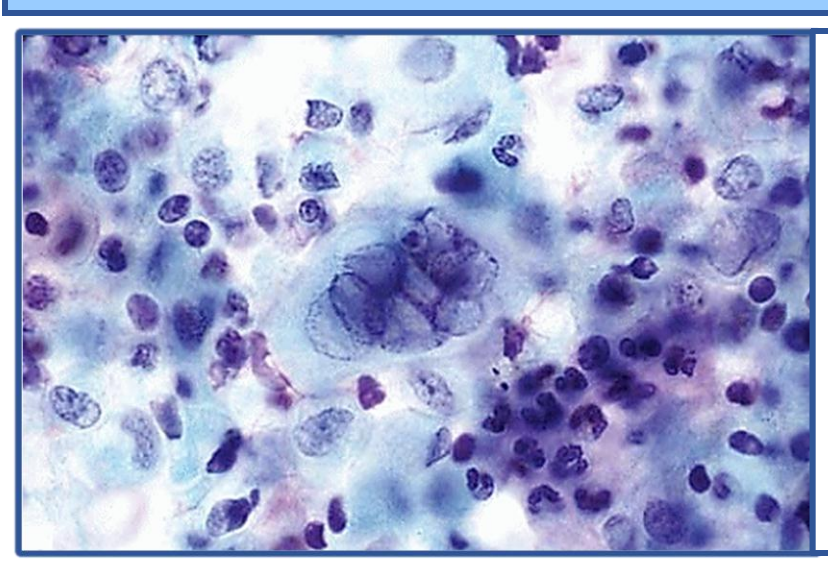


Microscopic description:

Cellular changes associated with HPV:

- Nuclear hyperchromasia.
- Binucleated nuclei.
- Koilocytic changes.

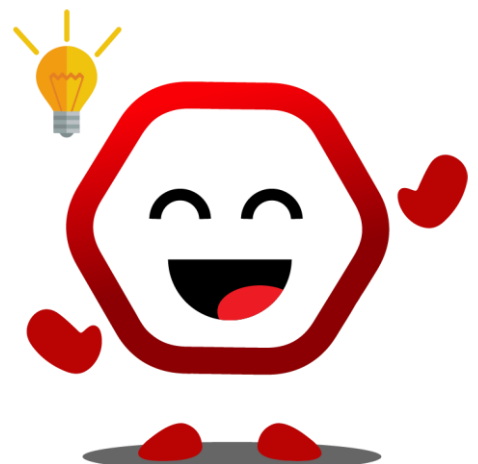
5. HSV Infection



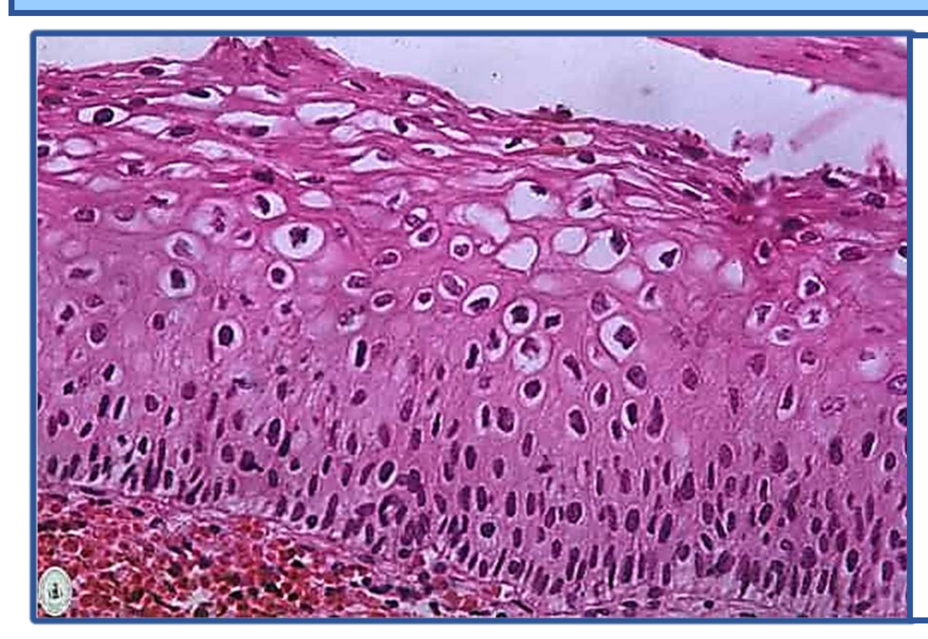
Microscopic description:

Cellular changes associated with HSV:

- Nuclear inclusions.
- multinucleated cell.



6. Cervical intraepithelial neoplasia

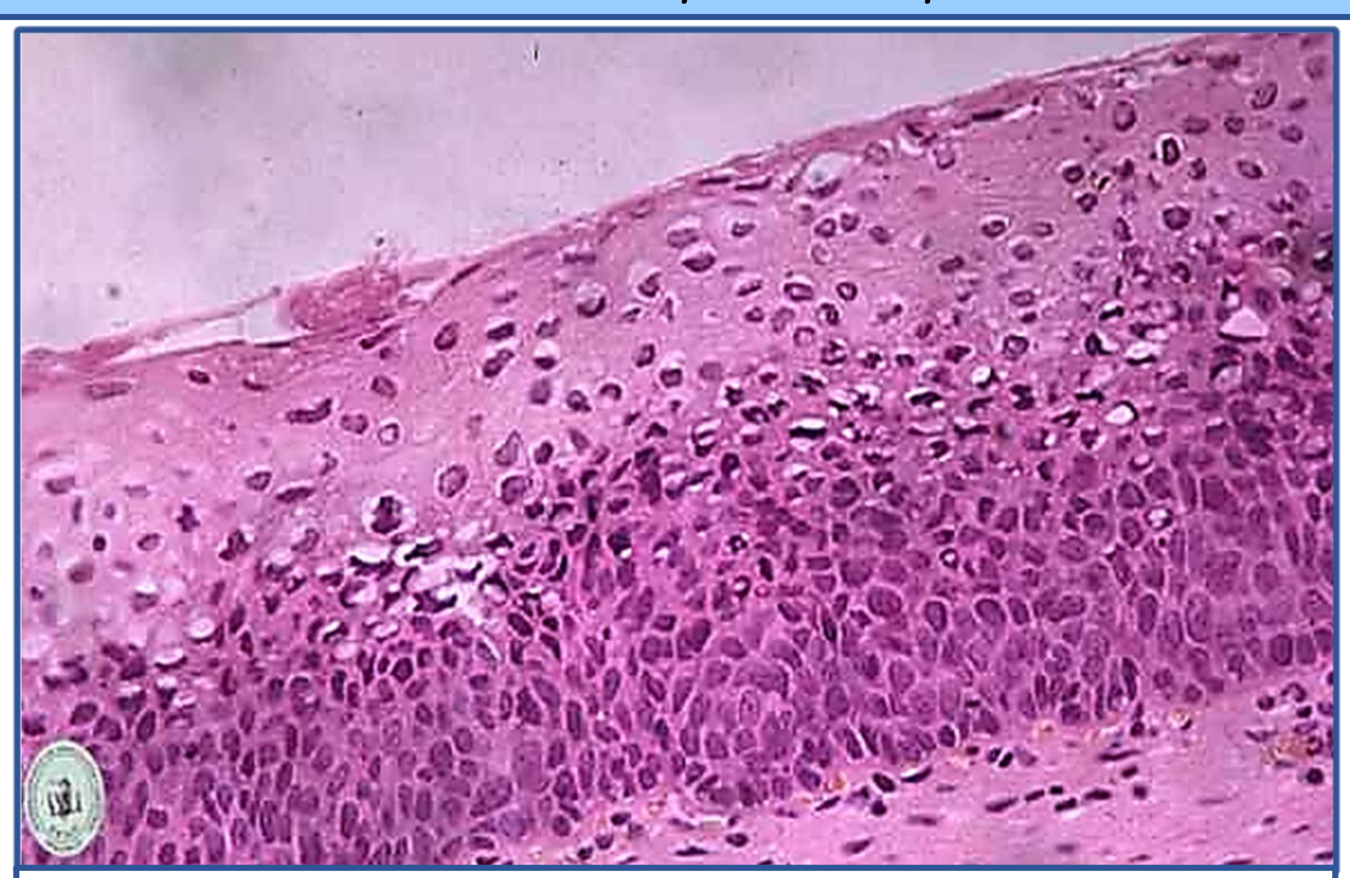


Microscopic description:

CIN I

- Mild dysplasia.

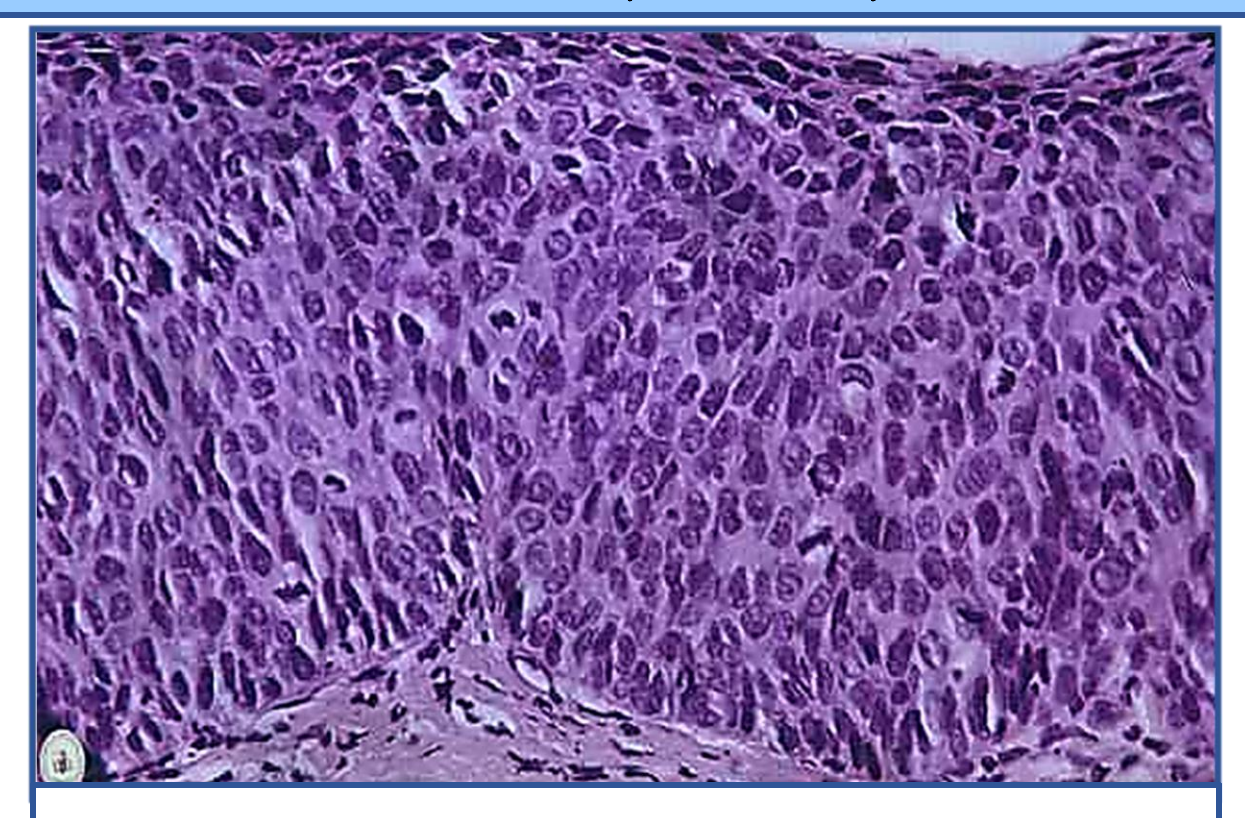
7. Cervical intraepithelial neoplasia



Microscopic description:

- CIN II: Moderate dysplasia.

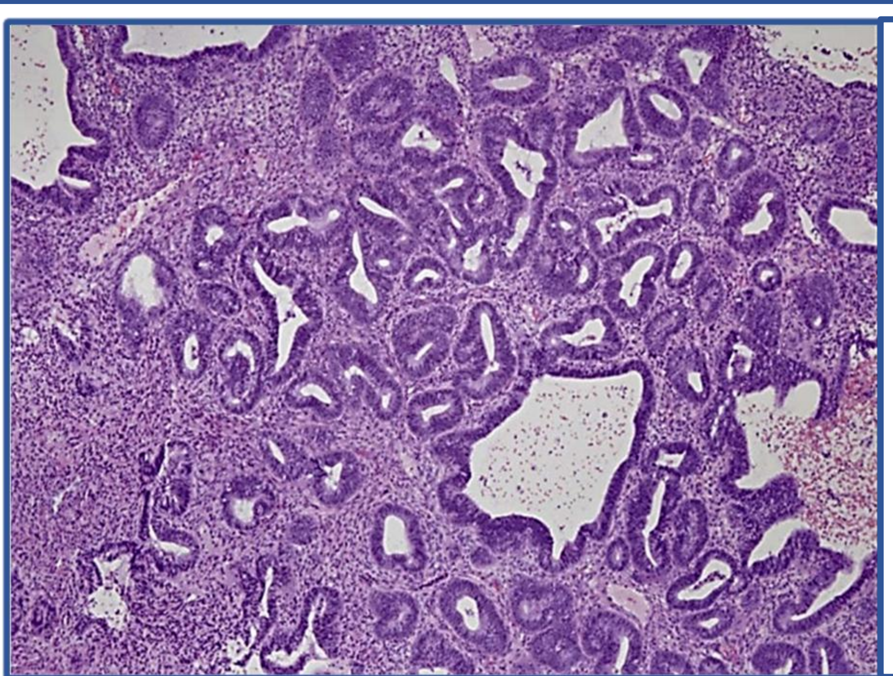
8. Cervical intraepithelial neoplasia



Microscopic description:

- CIN III: Severe dysplasia & carcinoma in situ.

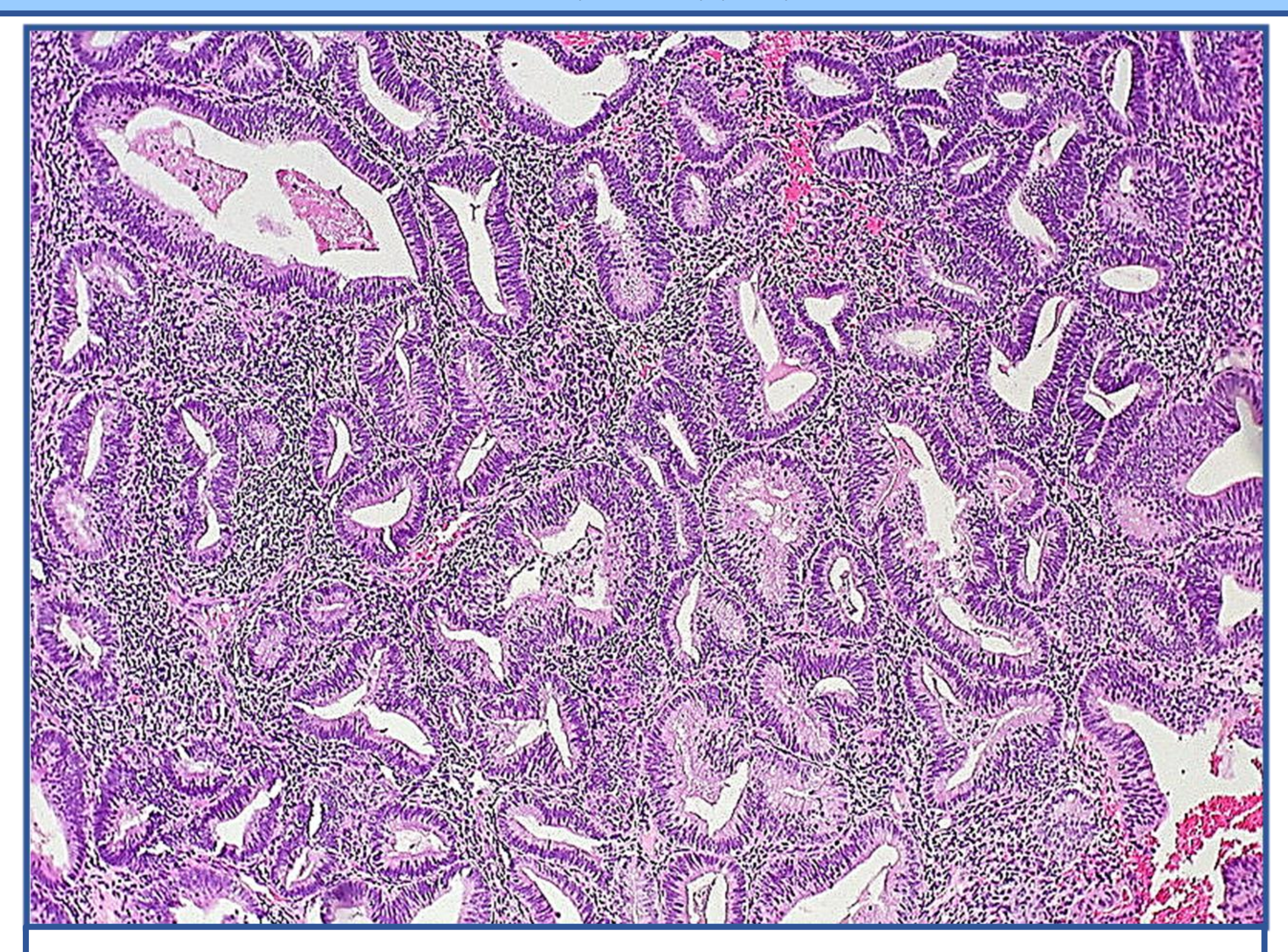
9.Simple cystic hyperplasia



Microscopic description:

- Gland to stroma ratio is greater than 1:1.
- Glands are round or elongated with cystic dilation.

10. Complex hyperplasia



Microscopic description:

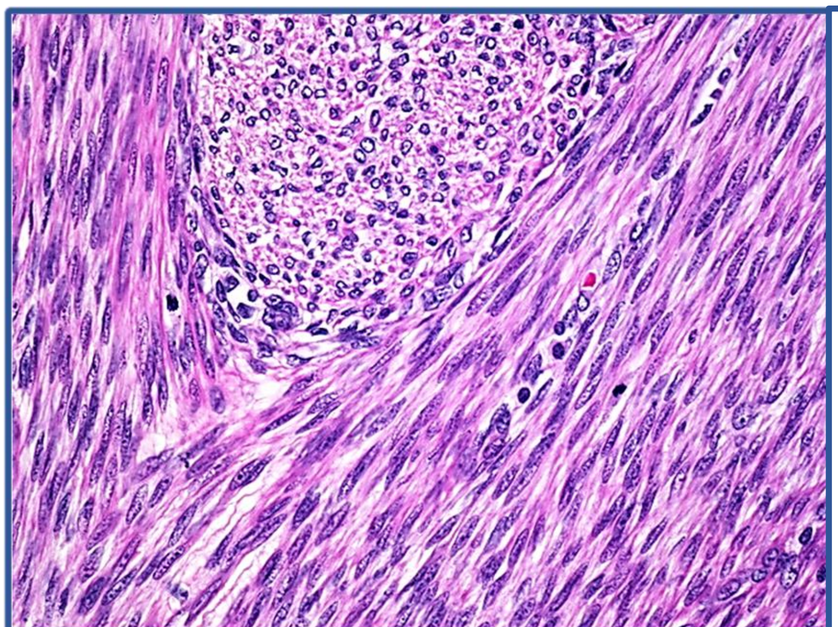
- Back to back glands.
- Glands with branching and outpouchings.

11. Leiomyoma



Gross:

- Multiple submucosal, intramural, and subserosal leiomyoma of the uterus.

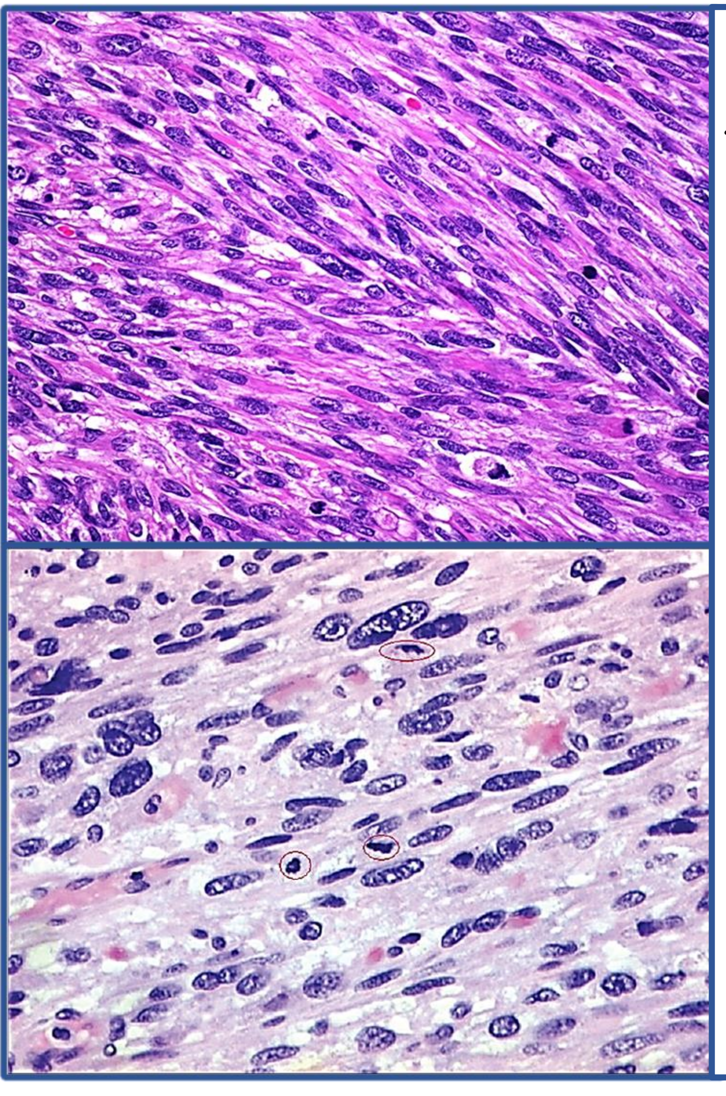


Microscopic description:

Leiomyoma

- Bundles of benign smooth muscular cells with mitosis less than 5/10HPF.

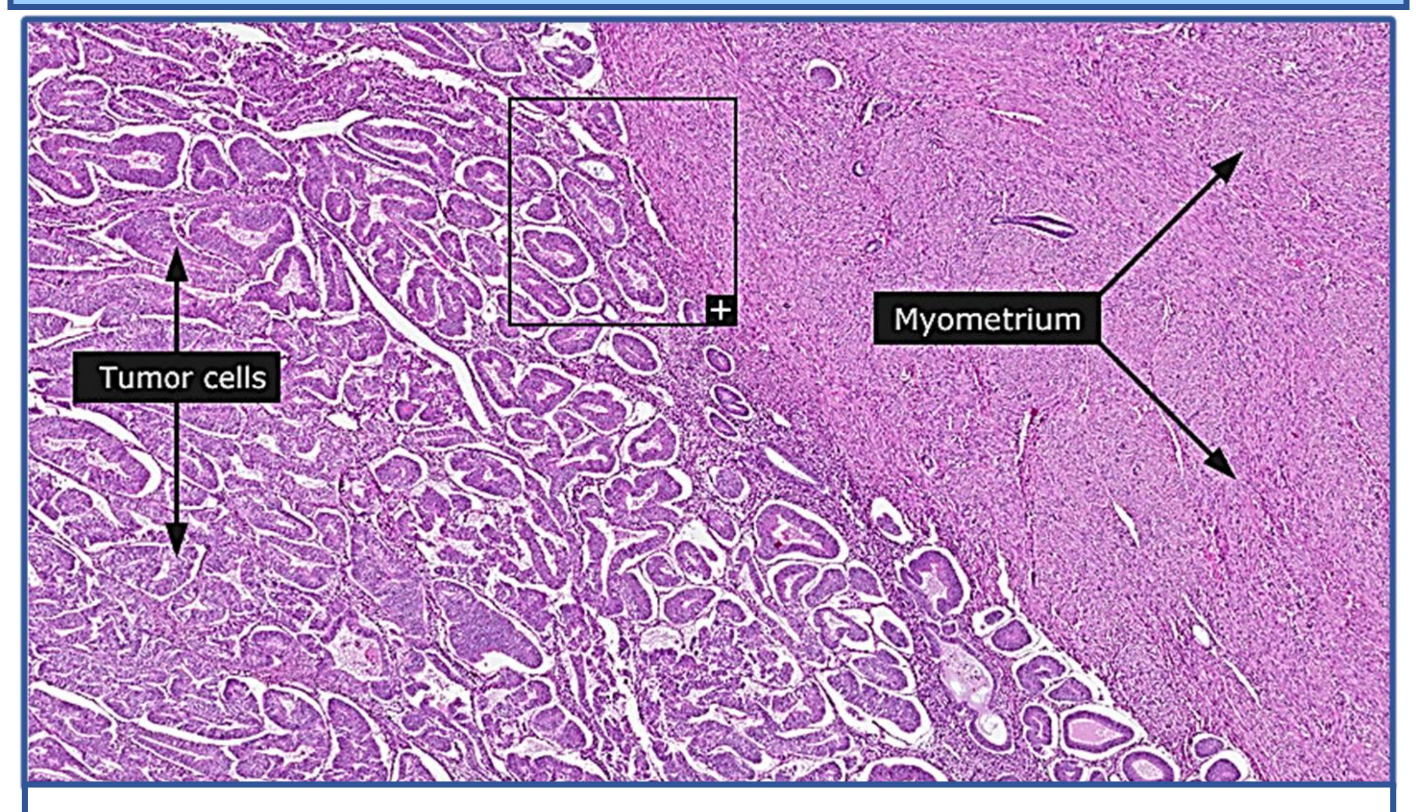
12. Leiomyosarcoma



Microscopic description:

- Bundles of atypical smooth muscular cells with more than 10 mitosis / 10HPF.

13. Endometrial carcinoma



Microscopic description:

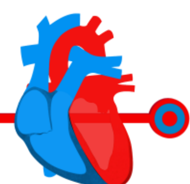
- Glands more than 75%, Grade I, Stage IA.

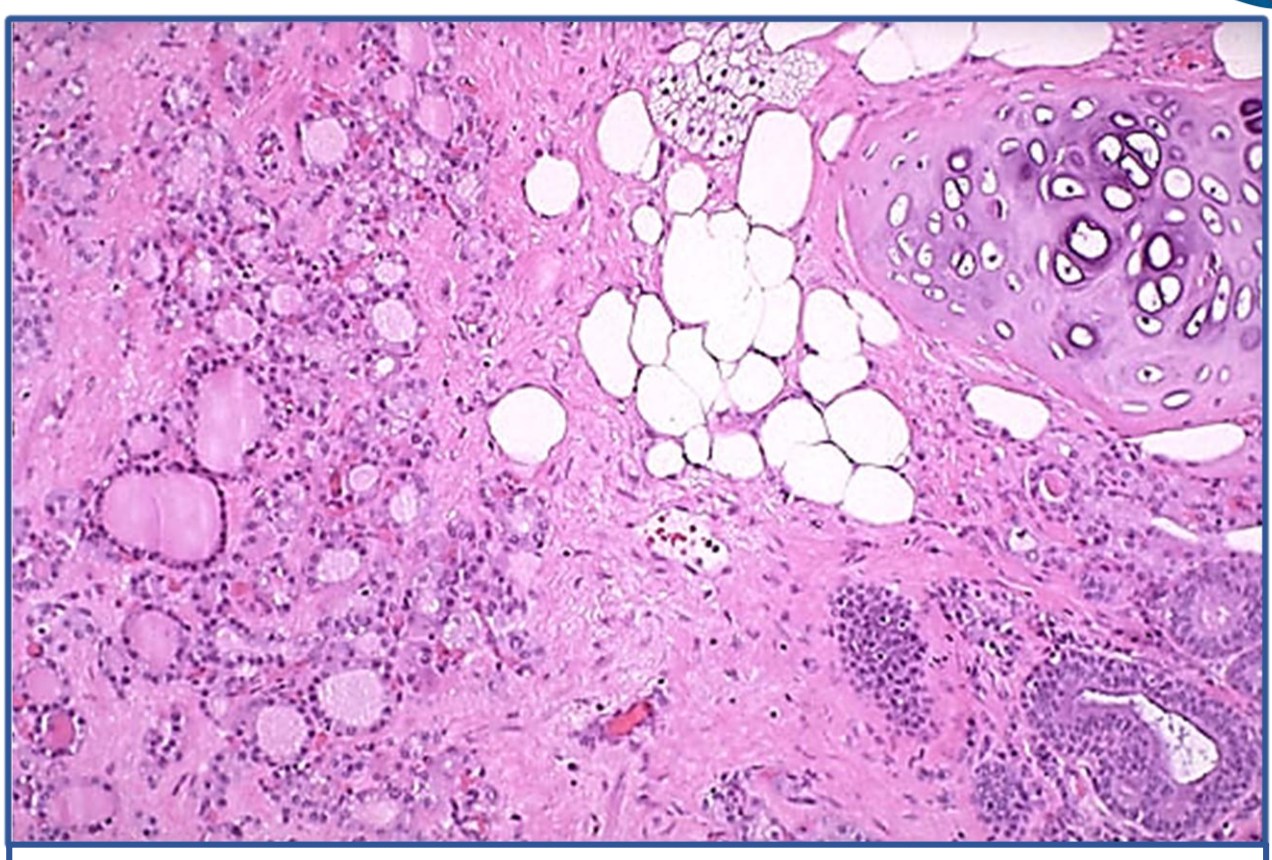
14. Benign cystic Teratoma



Gross:

- Soft material and hairs.





Microscopic description:

- *Thyroid tissue, fatty tissue, cartilage and glands.*

انتهت المحاضرة :)

دون ملاحظاتك:

....

....

....

....

....

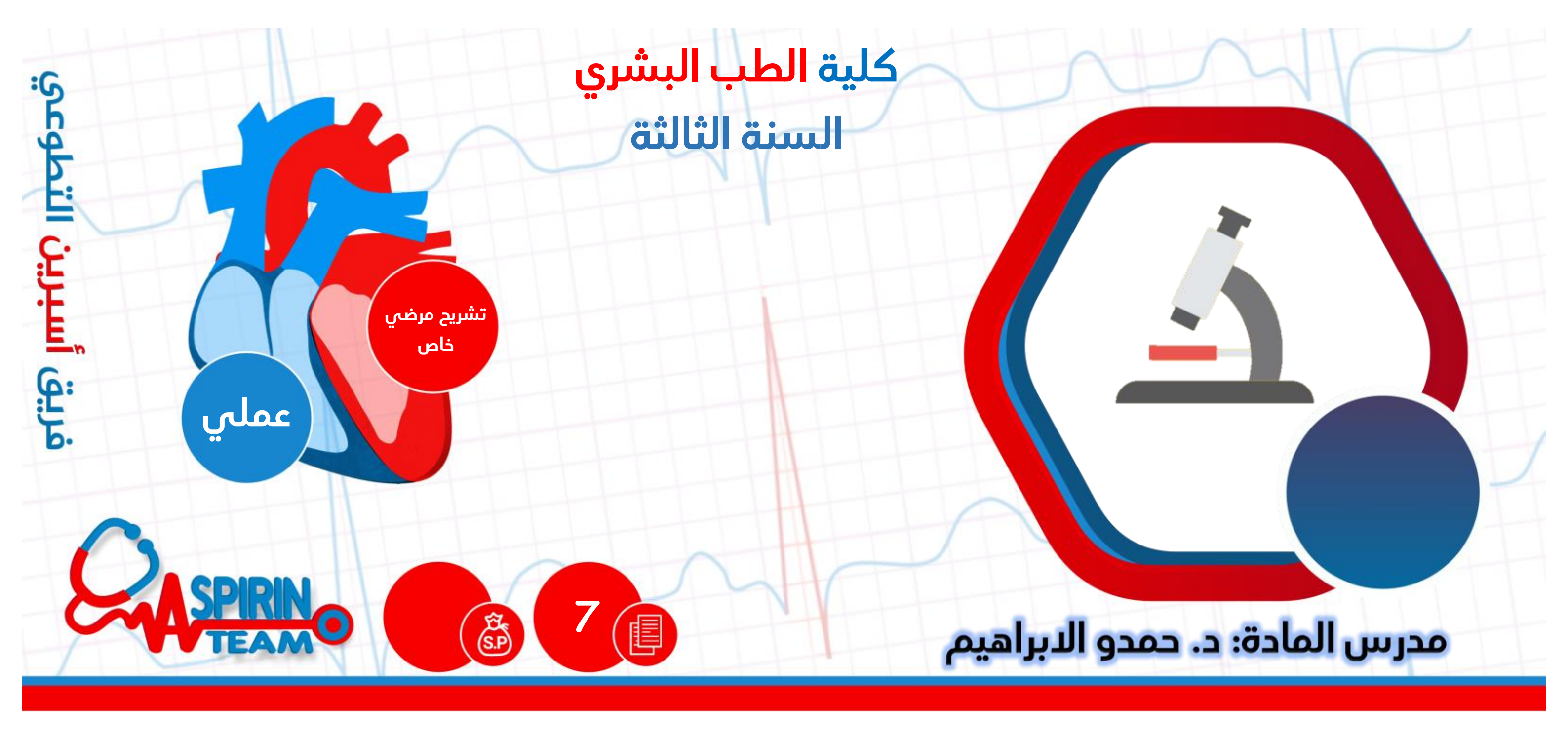
....

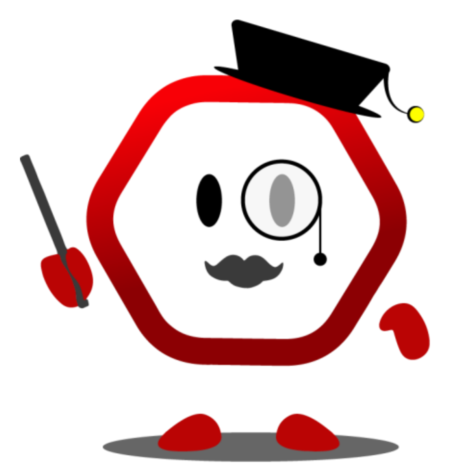
....

....

....

....





عملي الجلسات

7+6+5+4

oral Leukoplakia

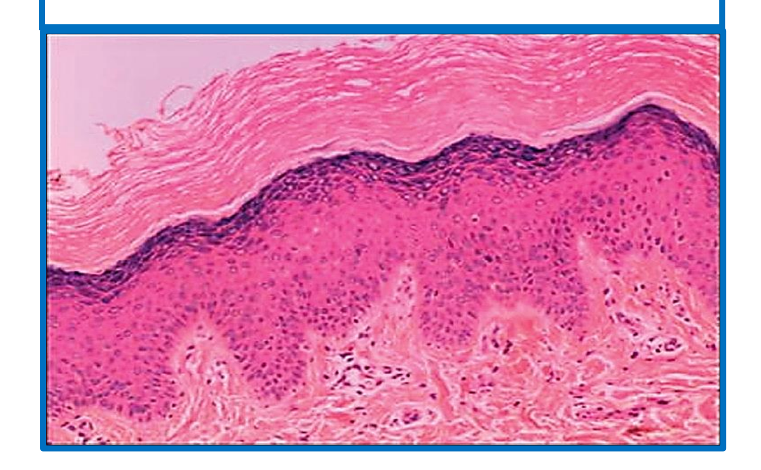
Gross: oral Leukoplakia

Leukoplakia is defined as a white patch on the mucosa that cannot be rubbed off.



Microscopic description: oral Leukoplakia

1-Acanthosis. **2-Hyperkeratosis.**

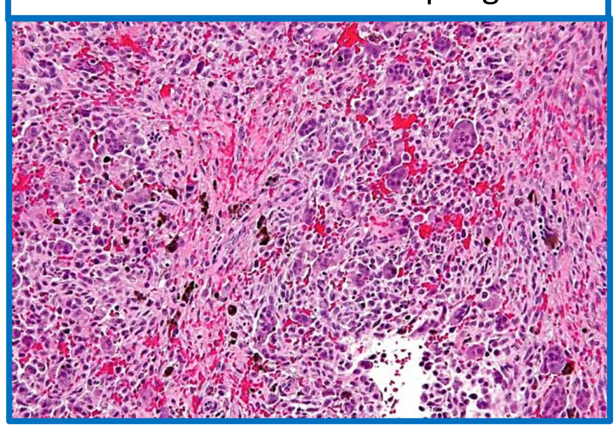


Giant Cell Granuloma

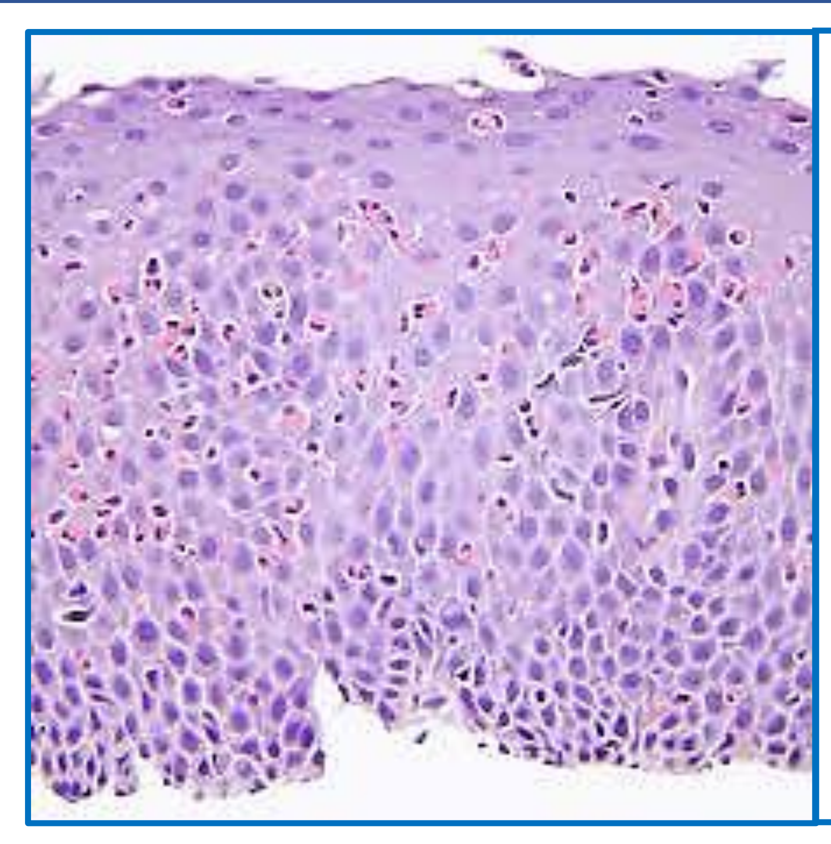
Gross:
Red, Soft Nodule.



Microscopic description :
Giant cells.
Fibroblasts.
Hemosiderin-laden macrophages



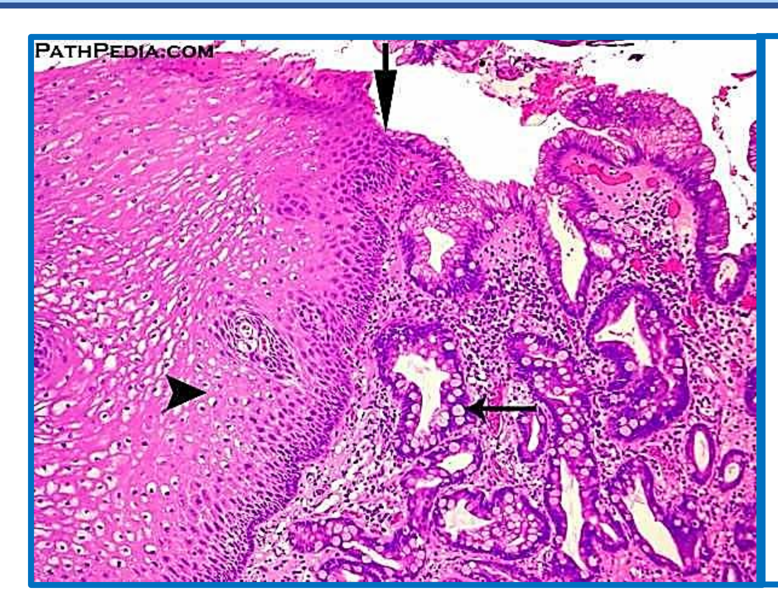
Reflux esophagitis



Microscopic description:

intraepithelial eosinophils.

Barrett esophagus



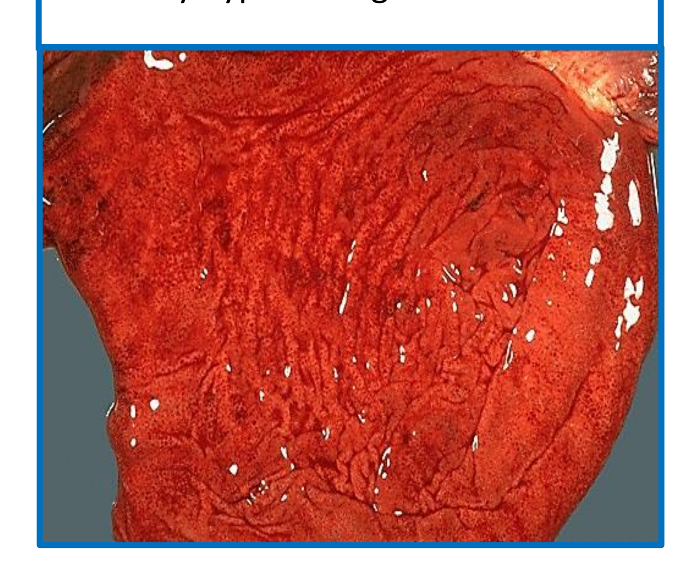
Microscopic description:

------Esophageal squamous epithelium is replaced by columnar epithelium of intestinal type

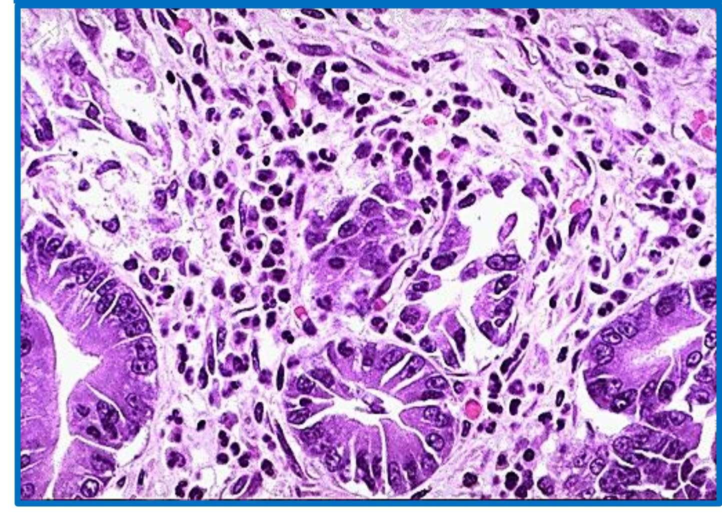
Acute gastritis

GROSS:

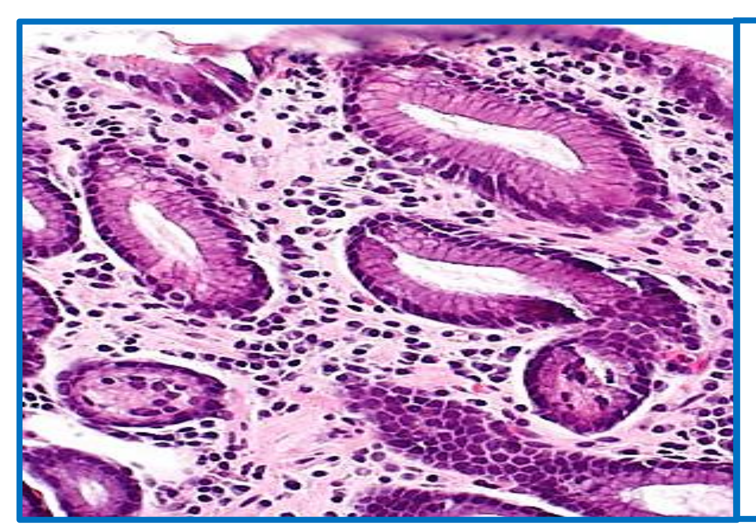
Diffusely hyperemic gastric mucosa.



Microscopic description:
gastric mucosa shows infiltration by neutrophils.



Chronic gastritis

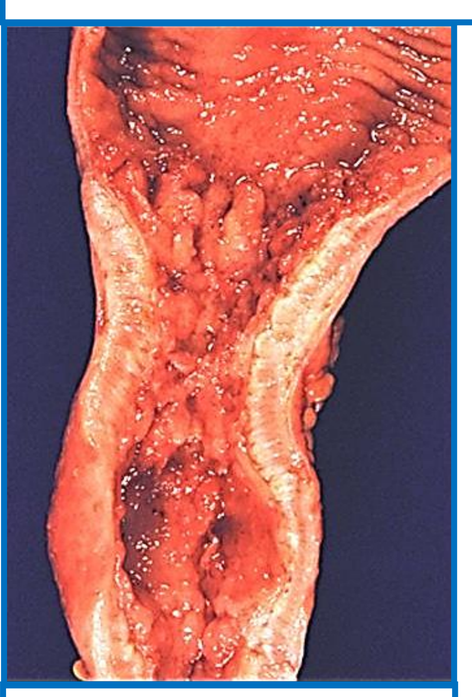


Microscopic description: gastric mucosa shows infiltration by plasma cells and lymphocytes.

Crohn's disease

Gross:

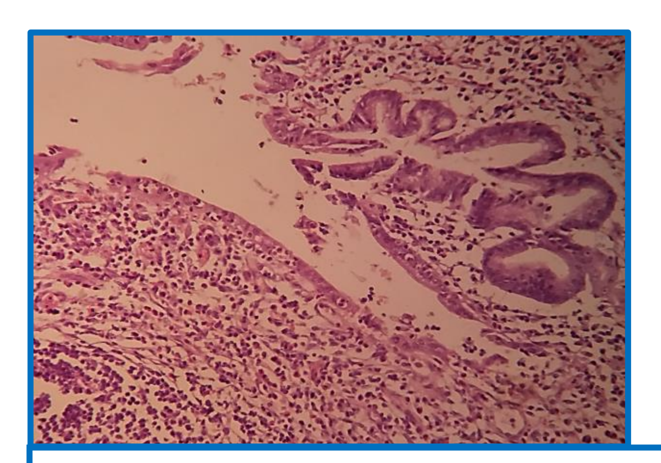
cobblestone appearance.

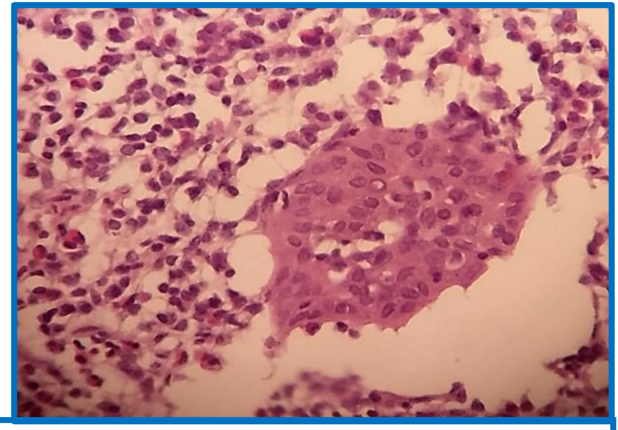


Gross appearance of crohn`s disease of large bowel, segmental distribution.



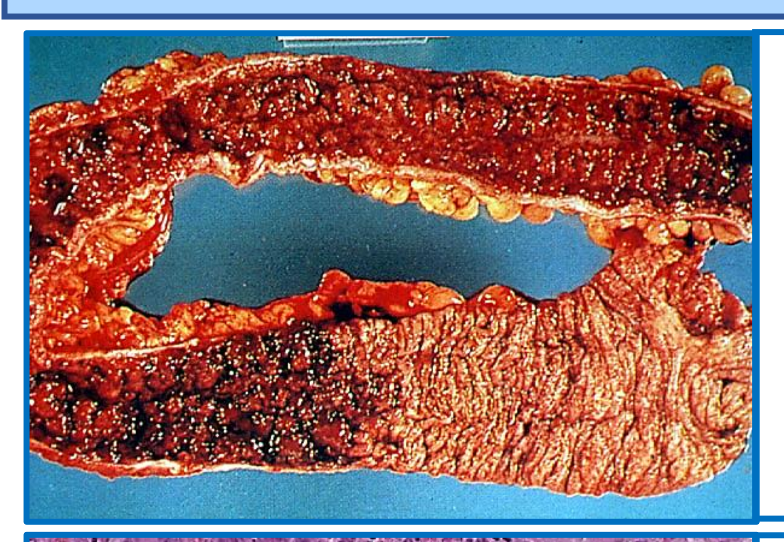
Gross appearance of crohn`s disease of large bowel showing typical cobblestone appearance.



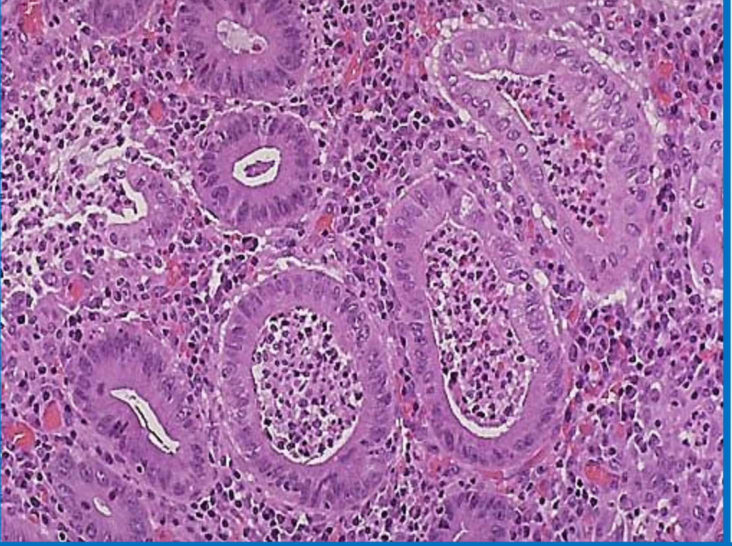


Microscopic description:
1- Transmural inflammation. 2- Non Caseating granuloma. 3- Fistulae.

Chronic ulcerative colitis

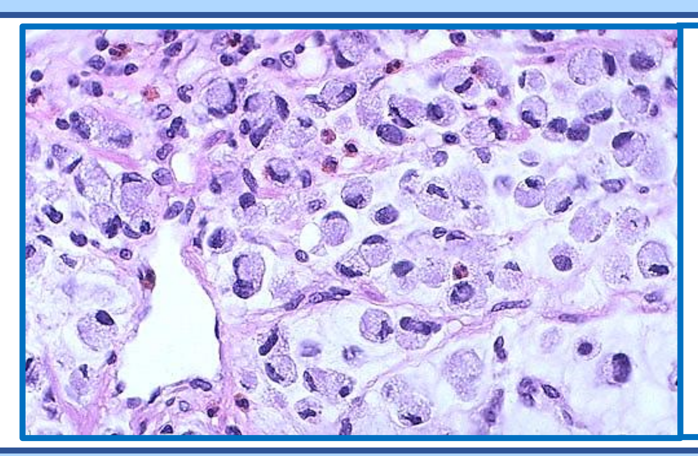


Gross:
1. continuous diffuse involvement.
2. Ulcers.
3. congestion and hemorrhage.



Microscopic description:
1. loss of goblet cells.
2. severe inflammatory infiltrate.
3. micro abscesses.

Signet ring cell carcinoma



microscopic description:

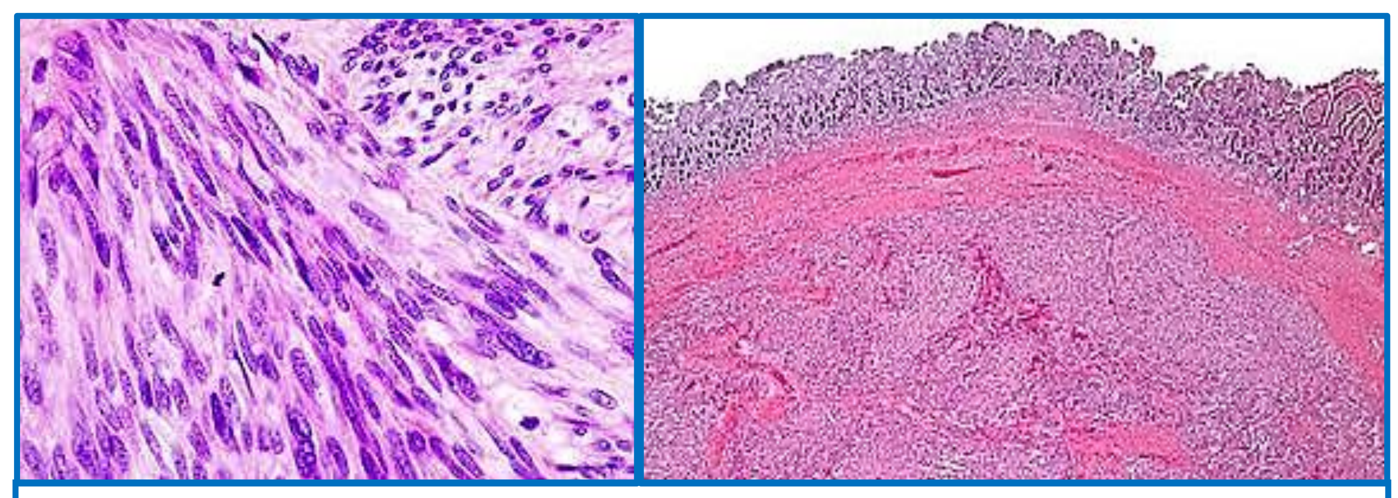
cells are filled with mucin vacuoles that push the nucleus to one side.

Gastrointestinal stromal tumor (GIST)



Gross:

1- round in shaped.
2- Firm in consistency.
3- Arising from wall.



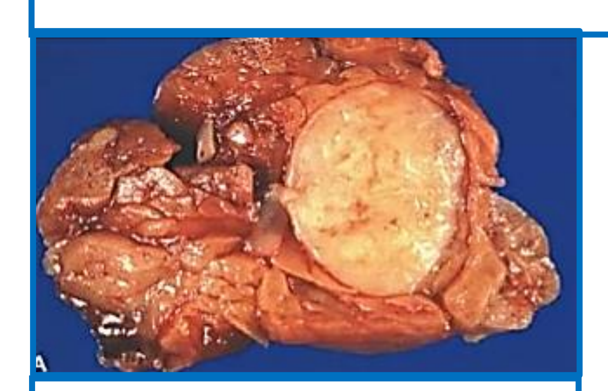
microscopic description:

1- Arising from submucosa.
2- Fascicles of spindle cells.

Benign mixed tumor (salivary glands)

Gross:

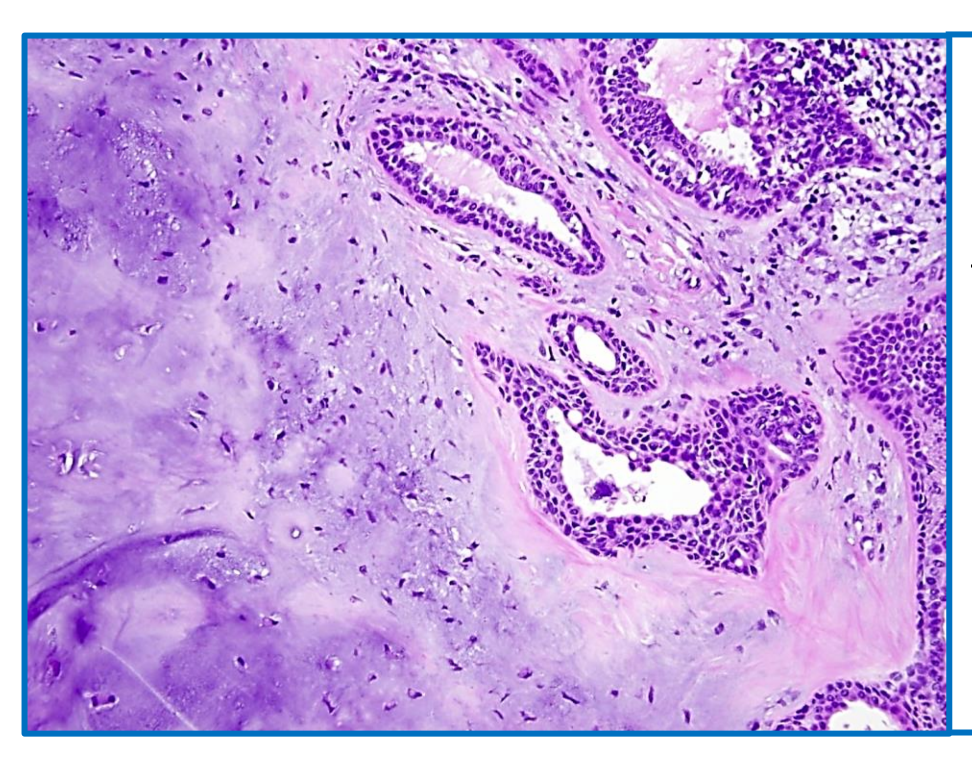
1- well defined. 2- Firm in consistency. 3- white in color .



Benign mixed tumor demonstrating a firm, whitish tan, well-encapsulated mass.

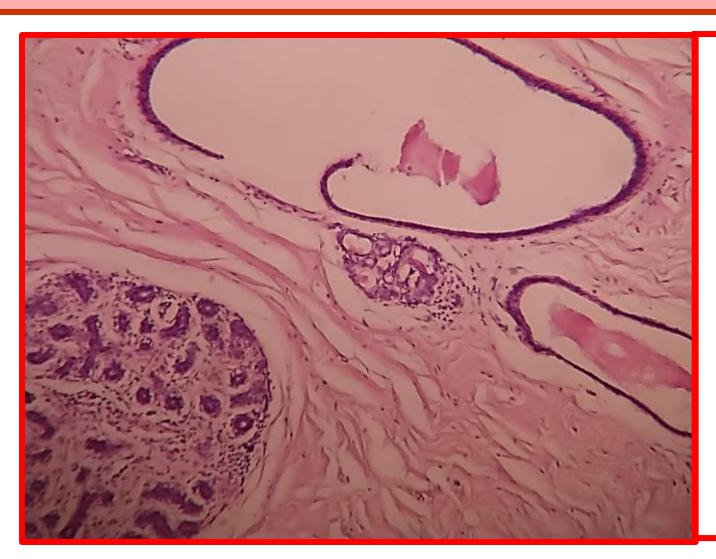


The cut surface of the tumor is tan-colored and interspersed with brown areas. Glossy quality of the tumor.



microscopic description:
biphasic tumor:
1- epithelial component: Ducts.
2- Stromal component: cartilage.

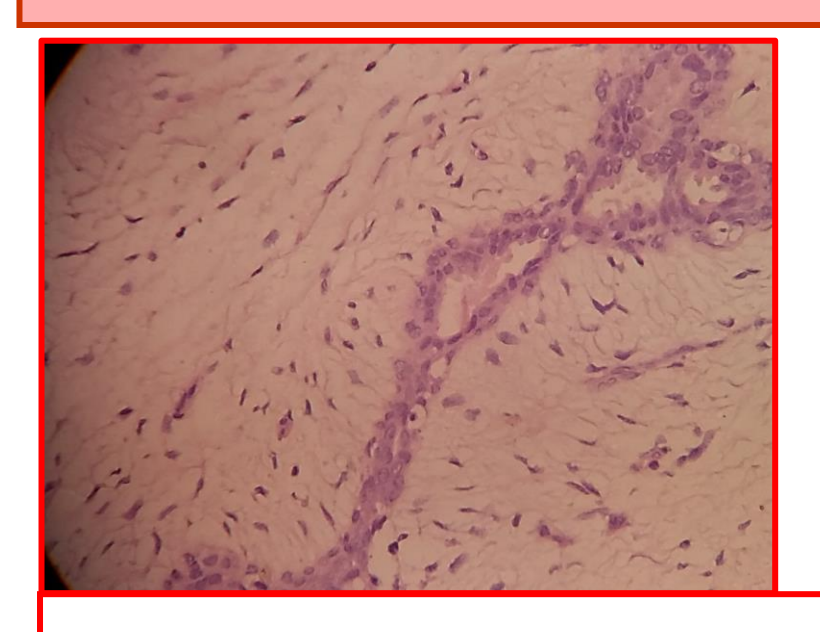
fibrocystic disease without hyperplasia

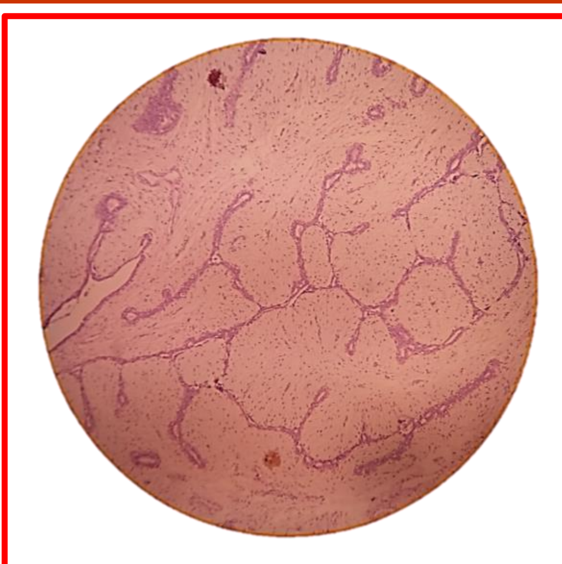


Microscopic description:

1. Dilated Ducts.
2. Fibrotic stroma.

Fibroadenoma





Microscopic description:

1. compressed Ducts.
2. edematous stroma.

breast cancer develops

How breast cancer develops:

Ductal breast cancer is thought to begin with abnormal tissue growth in a breast duct.

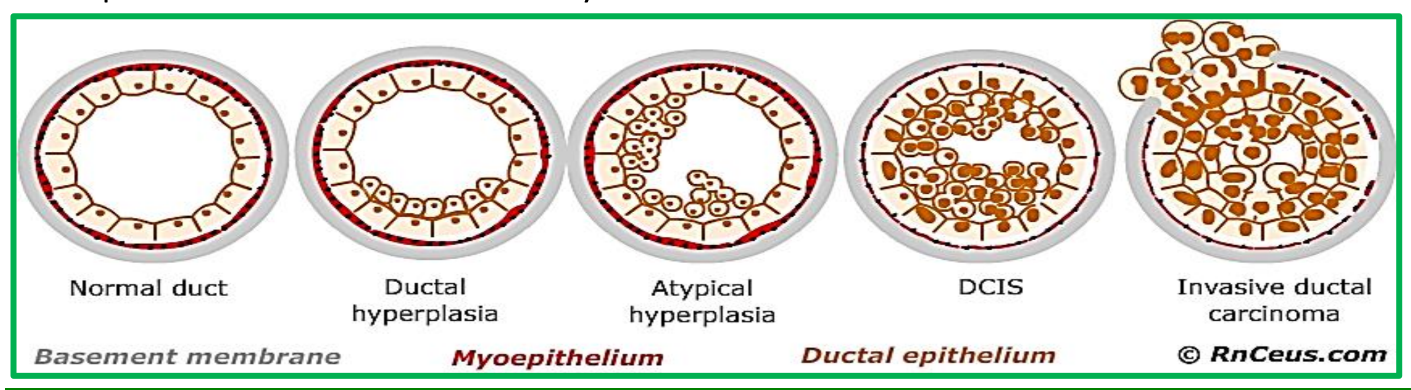
A. **Normal breast duct** is shown.

B. An overgrowth of normal cells may develop in the **breast duct (hyperplasia).**

C. Over time, the cells develop abnormalitities and continue accumulating (**atypical hyperplasia**).

D. The abnormal cells may continue to change in appearance and multiply, evolving into **ductal carcinoma in situ**.

E. Eventually the cancer cells grow beyond the breast duct (**invasive ductal carcinoma**) and can spread to other areas of the body.



Atypical ductal hyperplasia



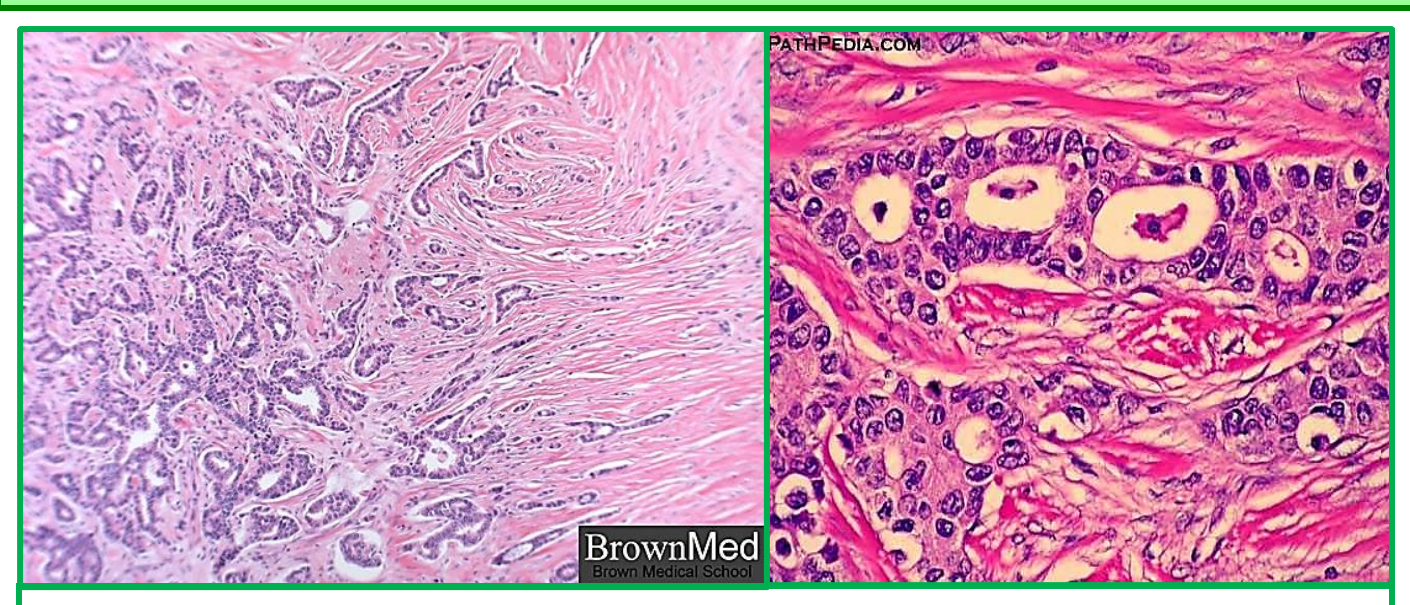
Microscopic description

1. more than 3 layers
2. mild Atypia.

lymphocytic mastitis

Microscopic description:
lymphoid infiltrate of the periductal, perilobular

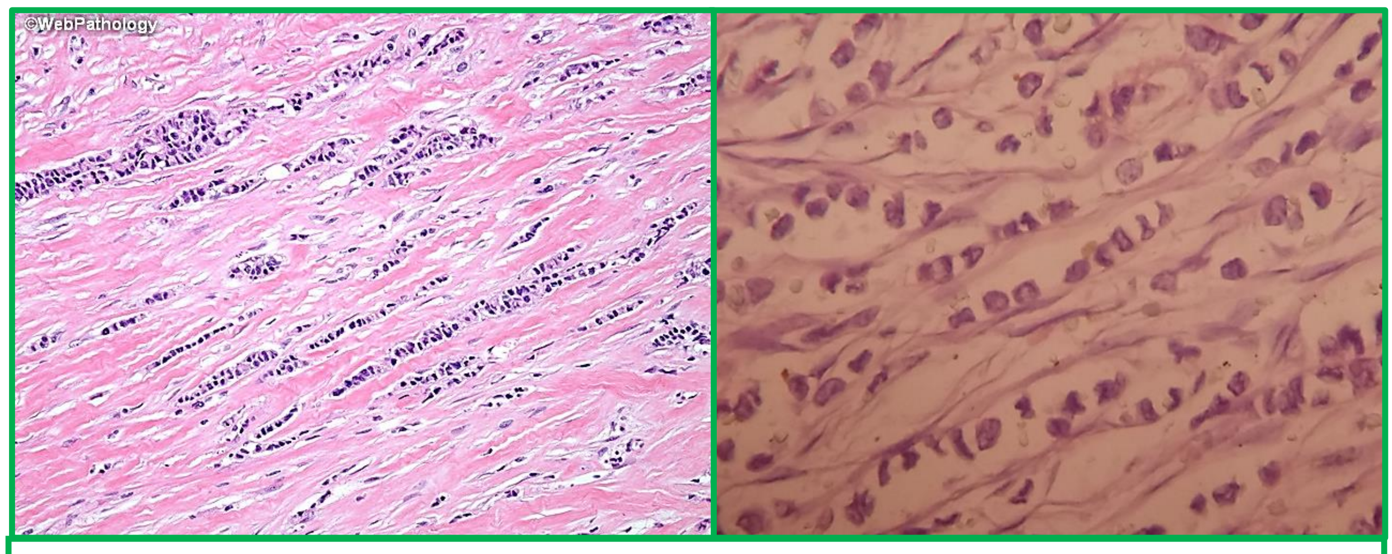
invasive Ductal Carcinoma



Microscopic description:

irregular invasive glands on dense desmoplastic stroma.

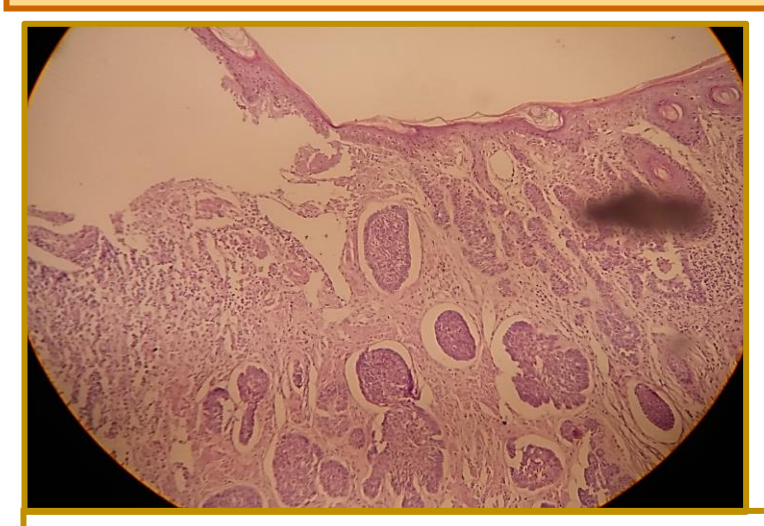
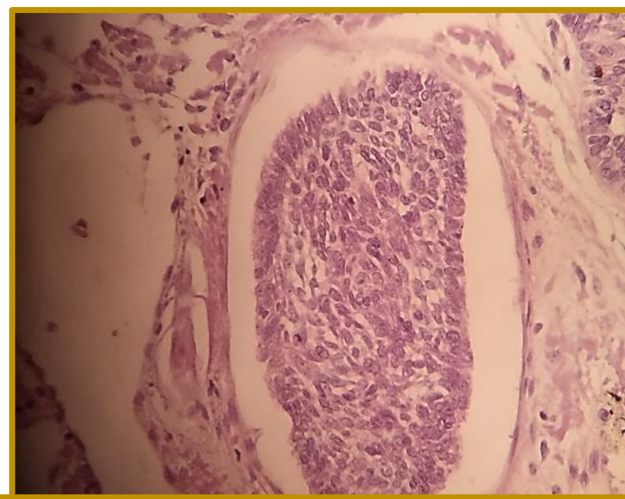
invasive Lobular Carcinoma



Microscopic description:

1- Cells grow in single file, (Indian file) on fibrotic stroma.

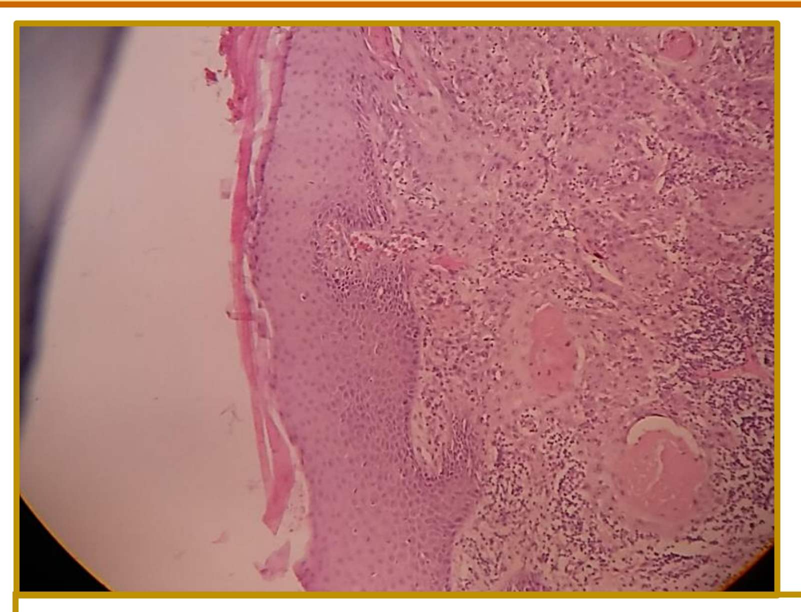
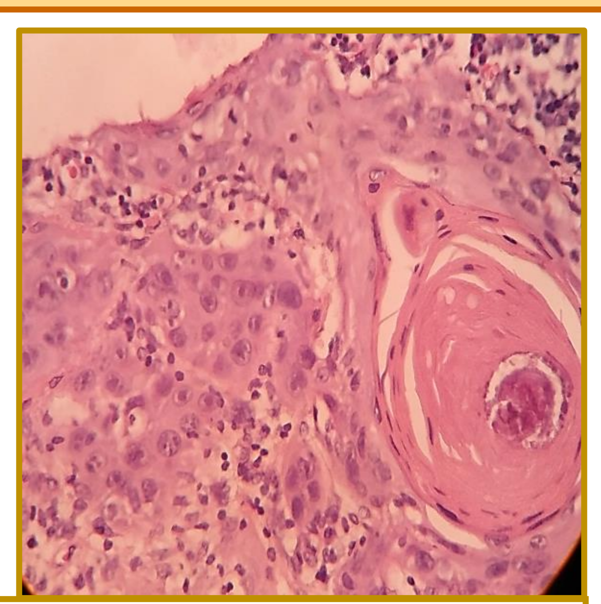
Basal cell Carcinoma

Microscopic description:

1- nests of malignant basal cells invading dermis.
2- palisading appearance.

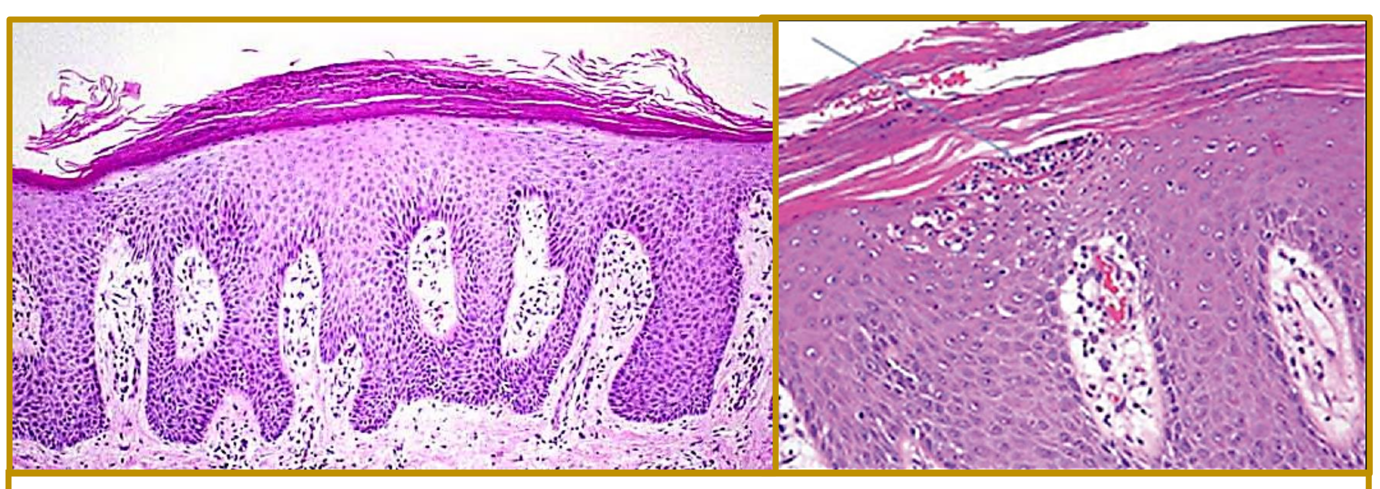
Squamous cell Carcinoma

Microscopic description:

1- nests of malignant squamous cells invading dermis.
2- Keratin Pearls.

psoriasis



Microscopic description:

1- Parakeratosis.
2- psoriasiform hyperplasia.
3- Munro micro abscesses.

انتهت المحاضرة :)

دون ملاحظاتك:

....

....

....

....

....

....

....

....

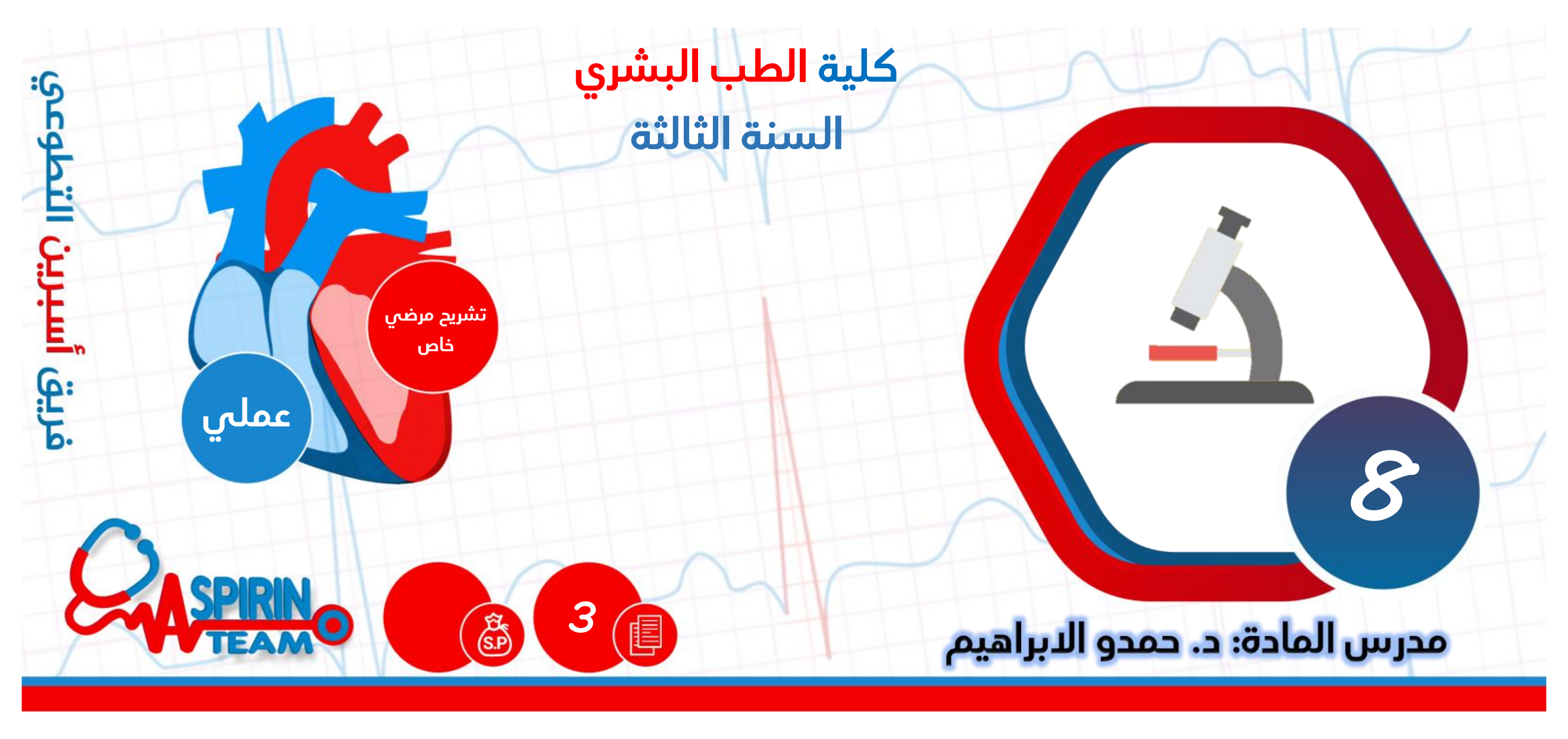
....

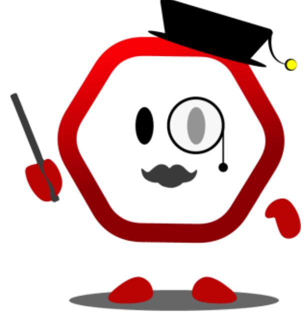
....

....

....

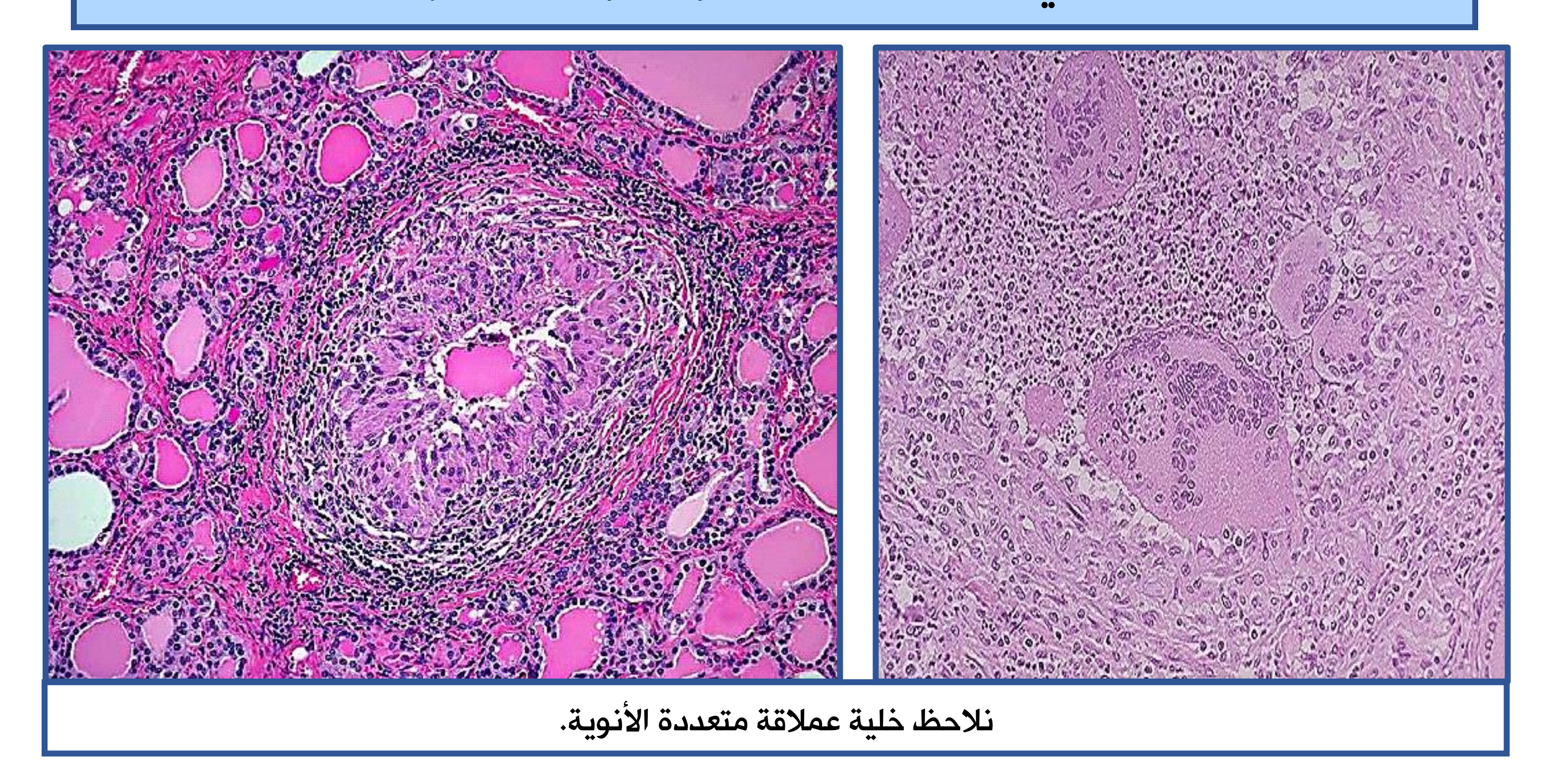

ASPIRIN
TEAM





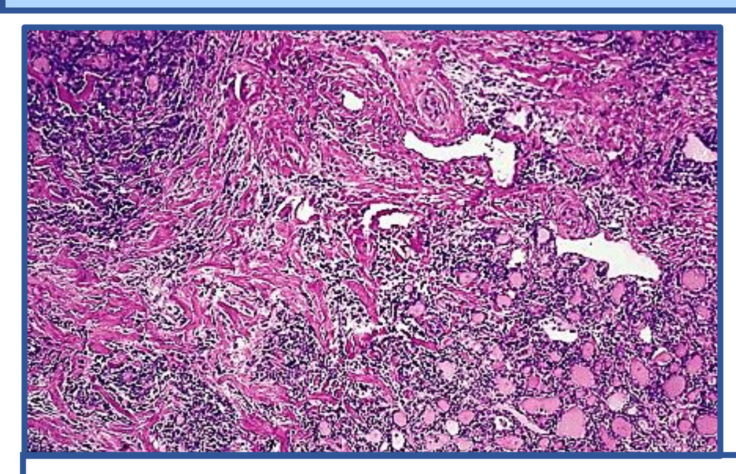
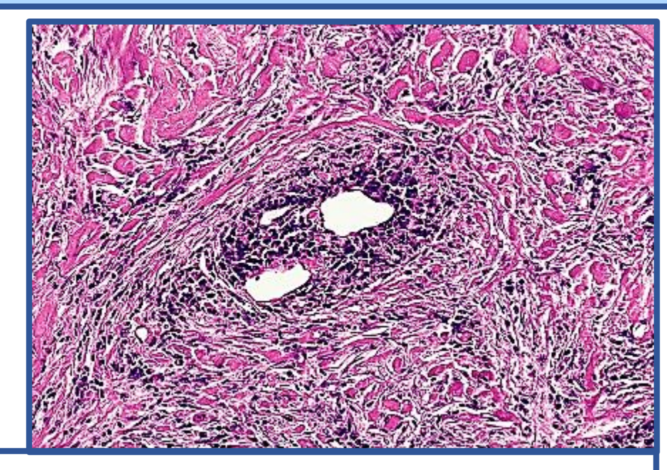
عملي محاضرة الدرق

التهاب الدرق الحبيبومي لديكرفان *Granulomatous (subacute) thyroiditis*



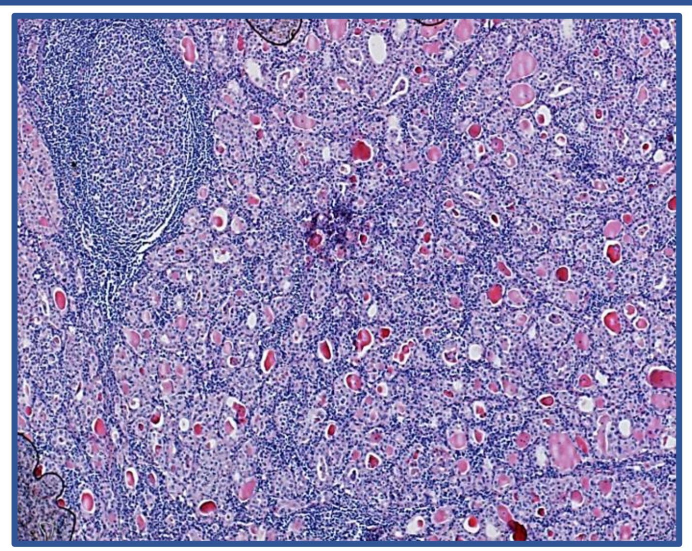
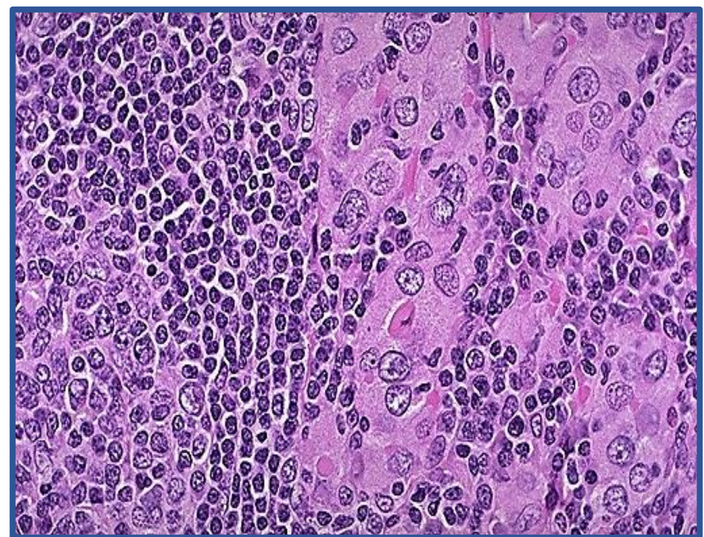
نلاحظ خلية عملاقة متعددة الأنوية.

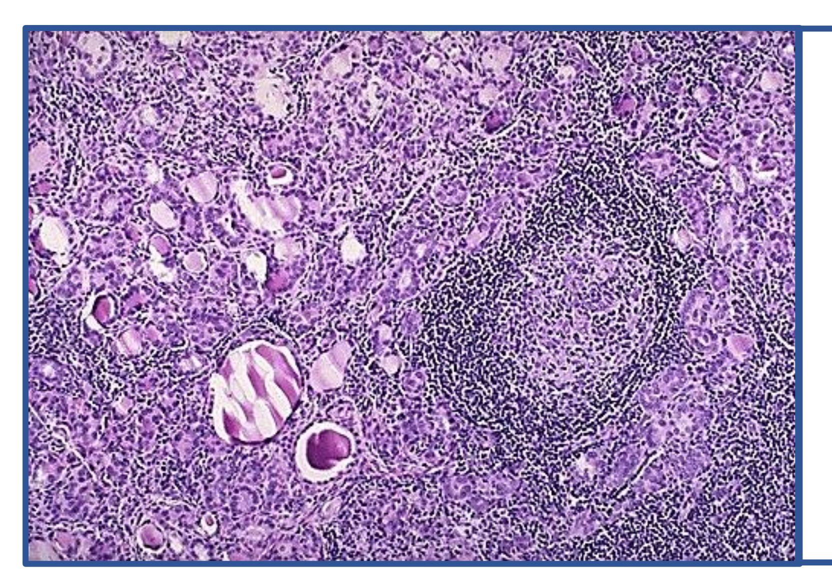
التهاب الدرق لريدل *Riedel's Thyroiditis*

نلاحظ كل من بقايا الجريبات والتليف الذي يمحو البناء الحقيقي للدرق.

التهاب الدرق لهاشيموتو *Hashimoto's Thyroiditis*

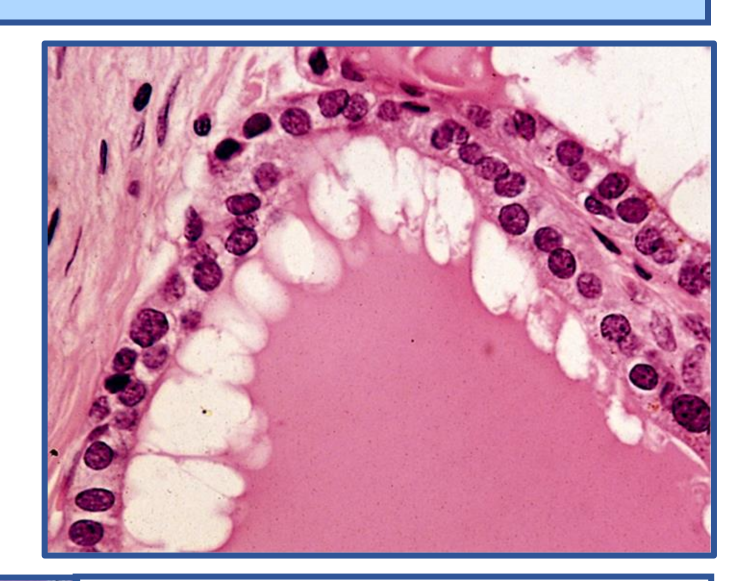



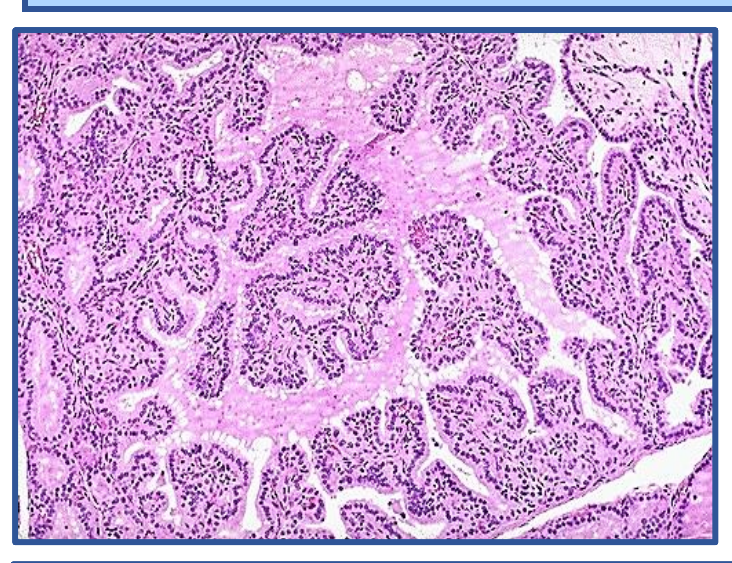


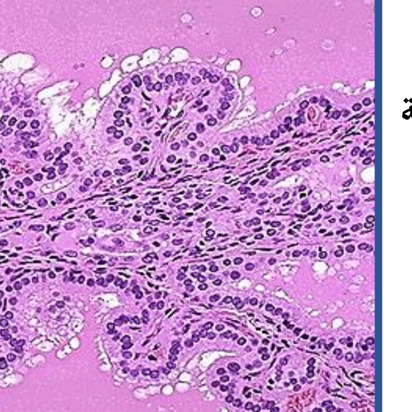
نلاحظ الأشياء الرئيسية والمميزة لهذا المحضر وهي:

1. جريبات لمفاوية.
2. ضمور جريبات الدرق.
3. خلايا هرتل.

داء غريف *Graves' disease (diffuse toxic goiter)*





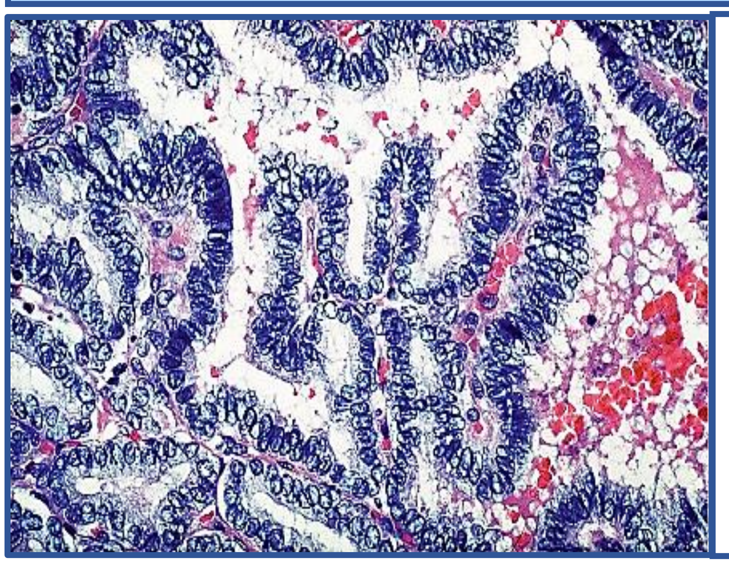


نشـــاهد جريب مع حليمات كاذبة وكذلك علامة الارتشاف ويمكن مشاهدة الظهارة الأسطوانية.

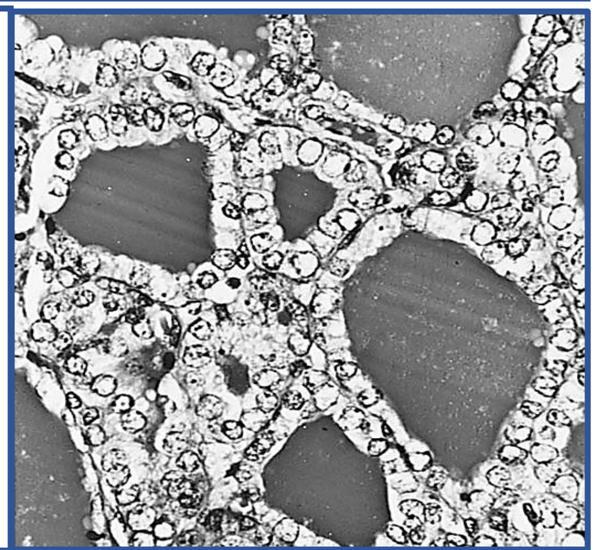
الصفات النووية في السرطانة الحليمية

1. **مظهر الزجاج المطحون في الأنوية** *(Ground Glass (Optically Clear) Nuclei)* تكون الأنوية مختلفة في الحجم ومتراكبة، النويات غير مدركة غالبا أو تكون مدفوعة إلى الغشـــاء النووي الذي يكون ســـميكا، يظهر هذا التغير في مقاطع البارافين ومهما كان المثبت وتكون أقل وضـــوحا أو غائبة تماما في المقاطع المجمدة أو في المادة الخلوية، سبب ظاهرة الزجاج المطحون غير معروفة.
2. **المشـــتملات النووية الكاذبة** *(Nuclear Pseudoinclusions)* ســـببها انغمادات من الهيولى إلى داخل النواة وهي تكون حامضـــية بقوة وذات محيط حاد وبالخلاف مع صـــفة الزجاج المطحون فإن هذه الصـــفة تشـــاهد جيدا في المقاطع المجمدة وفي المادة الخلوية.
3. **الأثلام النووية** *(Nuclear Grooves)*: تميل لأن تشاهد في الأنوية البيضوية أو المغزلية وتمثل طيات من الغشاء النووي المتموج وهذه الصفة تشاهد في كل أنواع العينات.

الزجاج المطحون في السرطانة الحليمية الدرقية *optically clear\ overlapping*

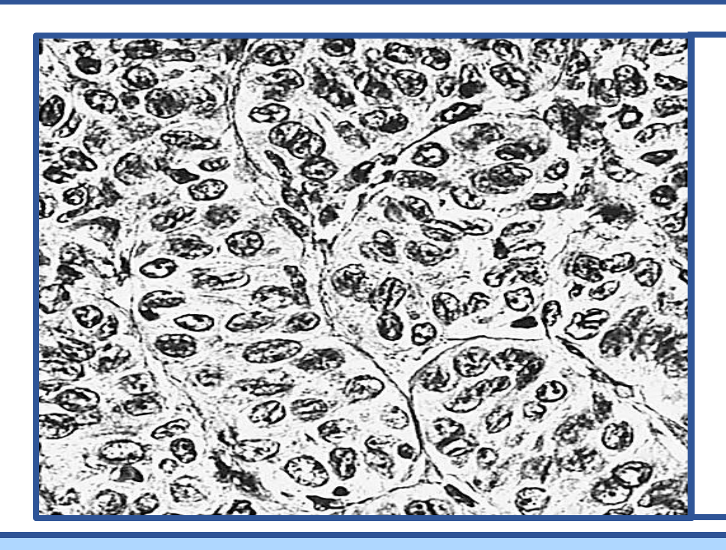


نلاحظ وجود أنوية دائرية فارغة.

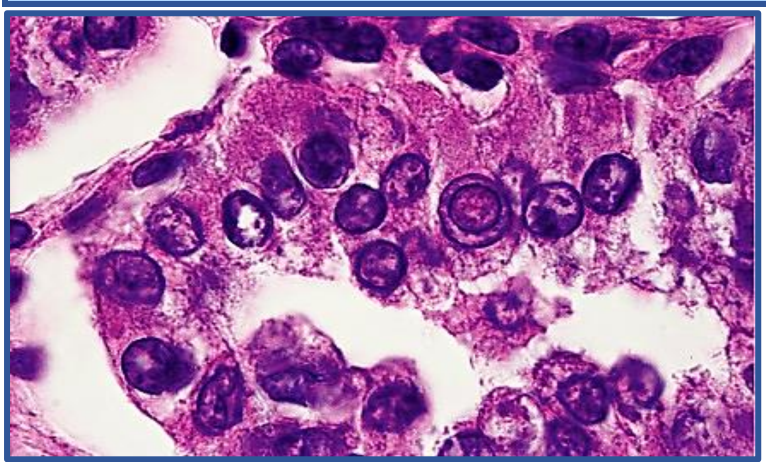


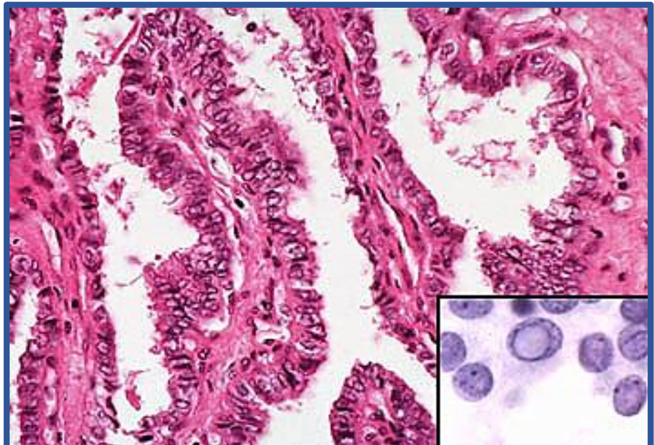
الأثلام النووية في السرطانة الحليمية الدرقية *Nuclear grooves*

نلاحظ ثلم يمتد من القطب العلوي للسفلي داخل الخلية.

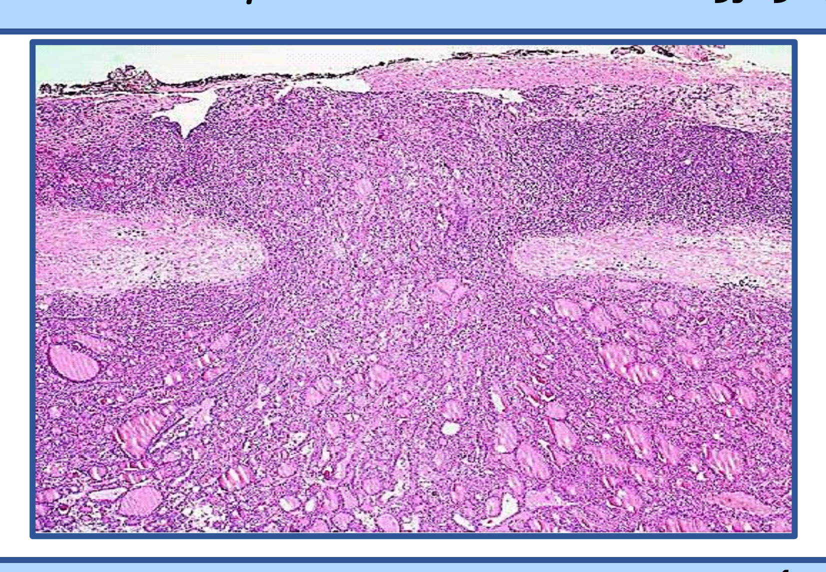


الاشتمالات النووية الكاذبة في السرطانة الحليمية *Nuclear Pseudoinclusions*



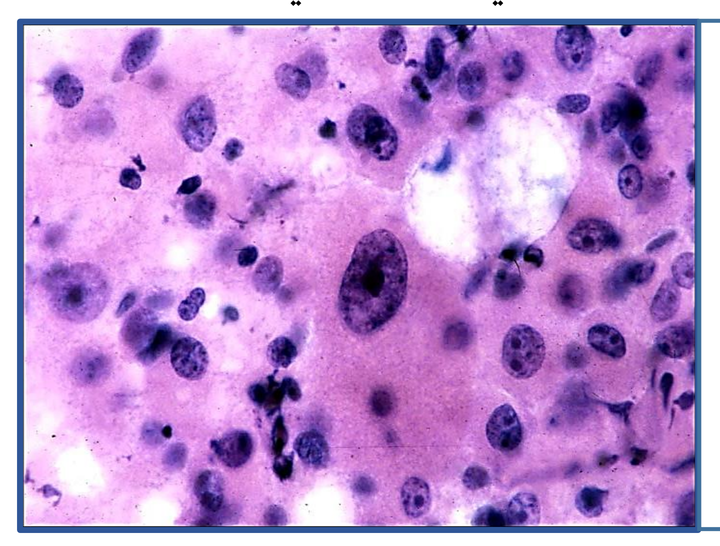


السرطانة الجريبية وغزو المحفظة *Follicular carcinoma Capsular invasion*



أورام خلية هرتل *Hürthle Cell Tumors*

هي الأورام التي تتألف بشكل حصري أو بشكل مسيطر (أكثر من 75%) من خلايا جريبية تبدي تغيرات *Oncocytic features* تعود إلى تراكم المتقدرات *Mitochondria* في هيولى خلايا الورم، اعتبرت كأحد أنماط السرطانة الجريبية، حيث استدلوا على أن خلية هرتل هي من منشأ جريبي.



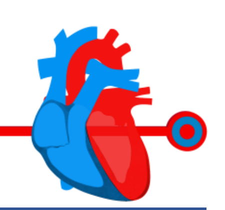
خلايا هرتل في *FNA*

السرطانة غير المتمايزة *Undifferentiated Carcinoma*

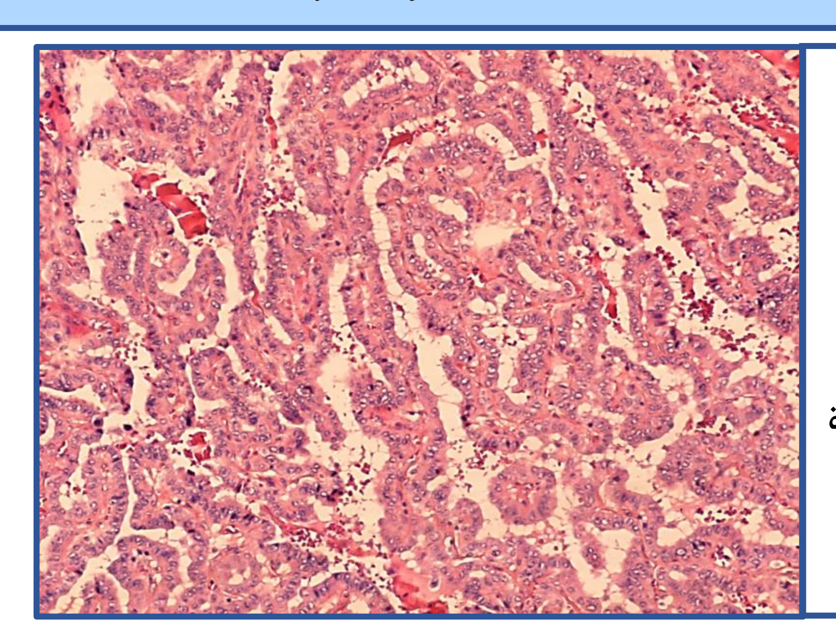
Anaplastic, Pleomorphic or Sarcomatoid Carcinoma

تتظاهر عند المسنين غالبا في العقد السابع ونادرا ما تشاهد تحت سن 40 سنة والسيطرة أنثوية على شكل كتلة سريعة النمو مع خشونة صوت وعسر بلع وزلة تنفسية. يصادف الامتداد إلى خارج الغدة الدرقية في معظم الحالات وذلك وقت تظاهر المرض. الآفة تكون باردة لا تقبط اليود.





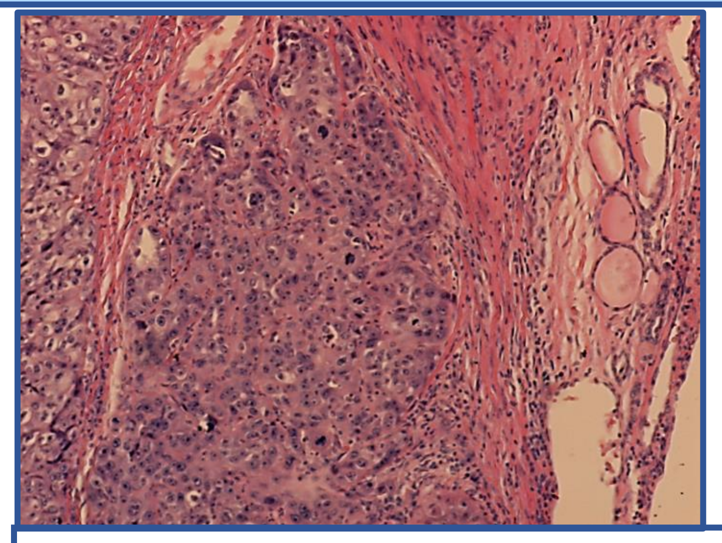
السرطانة الحليمية *Papillary Carcinoma*

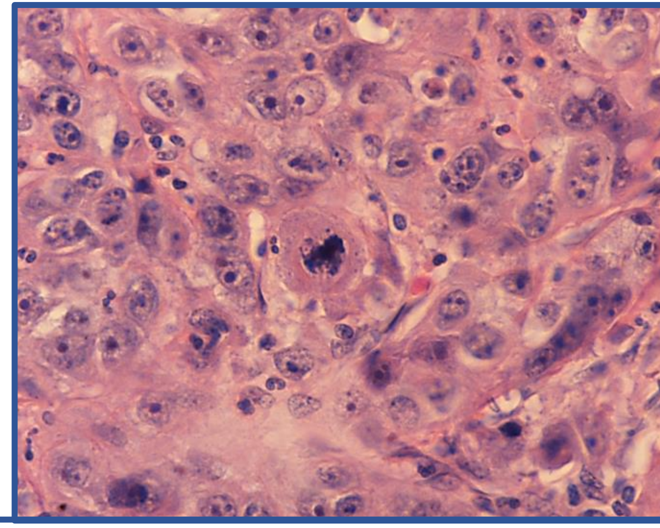


نشاهد الحليمات الحقيقية داخلها لب ليفي وعائي _بلورة الساق (اجتماع الأنوية)_

أجسام رملية: تكلسات متحدة المركز على شكل دوائر.

السرطانة الكشمية *Anaplastic Carcinoma Of Thyroid Gland*





الخلايا المشوهة _دائرية الشكل_ ونلاحظ فرط التصبغ وتعد النمط الأسوأ.

ملاحظات:

1. **بزل الدرق في حال ضخامة الدرق:** يكون المريض على طاولة خشبية ثابتة بوضعية بسط العنق بحيث تكون العقدة بارزة. (هذا يفيد في حال وجود آفة كيسية).
2. **المظهر العياني للسرطانة الحليمية** قد تكون عقدة واحدة أو عدة عقد.
3. **ملاحظة امتحانية:** ممكن يأتي محضر مع أسهم ويطلب الدكتور تسمية هذه الأسهم.

انتهت المحاضرة :)

